



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 889

Pembrolizumab versus quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas escamoso y no escamoso* con expresión tumoral de PD-L1≥50% (primera línea de tratamiento)

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

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

*cáncer de pulmón no células pequeñas escamoso y no escamoso EGFR/ALK negativos

Pembrolizumab combinado con quimioterapia basada en platino versus quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas escamoso y no escamoso* con expresión tumoral de PD-L1 1%-49% (primera línea de tratamiento)

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

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

*cáncer de pulmón no células pequeñas escamoso y no escamoso EGFR/ALK negativos

Pembrolizumab versus doxetacel en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas escamoso y no escamoso* con expresión tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ (segunda línea de tratamiento)

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

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

*cáncer de pulmón no células pequeñas escamoso y no escamoso EGFR/ALK negativos

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Lazo, E; Bardach, A; Alfie, V; Navarro, E; Ciapponi, A; Pichon Riviere, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Garcia Martí, S. **Pembrolizumab en cáncer de pulmón no células pequeñas**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 889, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2022. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.
Agradecimientos: Dra Jesica Coelli – Oncóloga.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab en monoterapia versus quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) metastásico escamoso y no escamoso EGFR/ALK negativos con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50% en primera línea de tratamiento produce un beneficio neto mayor porque mejora la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) y reduce el riesgo de incidencia de efectos adversos grado mayor o igual a III en un 67% aproximadamente, por lo tanto, los beneficios de la monoterapia serían mayores al minimizar la toxicidad al tratamiento asociada a platinos.

Evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab combinado con quimioterapia basada en platino versus quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNCP metastásico escamoso y no escamoso EGFR/ALK negativos con expresión tumoral de PD-L1 1%-49% en primera línea de tratamiento produce un beneficio neto considerable porque mejora la SG y la SLP, aunque, también aumenta los efectos adversos. Los beneficios de la terapia combinada pueden maximizarse cuando se necesita una respuesta rápida y prevenir la progresión rápida de la enfermedad.

Evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab en monoterapia versus doxetacel en pacientes con CPNCP metastásico escamoso y no escamoso EGFR y ALK negativos con expresión tumoral PD-L1 \geq 1% en segunda línea de tratamiento produce un beneficio mayor porque mejora la SG, la SLP y la TRO.

Existe consenso entre las guías de práctica clínica identificadas en recomendar el pembrolizumab en monoterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 50%. De igual forma, contemplan el uso de pembrolizumab combinado con quimioterapia estándar en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 1% - 49%. Las políticas de cobertura en estas indicaciones son contempladas en su mayoría por países de altos ingresos, no así por los países latinoamericanos. En Argentina, el pembrolizumab no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio, ni es posible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud. Además, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnología Sanitaria en 2019 concluyó que en pacientes con CPNCP metastásico y expresión tumoral PD-L1 \geq 50%, el impacto presupuestario incremental que generaría la cobertura del pembrolizumab para el sistema público argentino sería no favorable tanto en monoterapia como combinado. Finalmente, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de Perú en 2020 arribó a resultados similares.

PEMBROLIZUMAB IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

Conclusions

High-quality evidence shows that pembrolizumab as monotherapy versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with EGFR/ALK-negative metastatic squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 \geq 50% tumor expression shows a higher net benefit because it improves overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) and reduces the incidence of adverse effects greater or equal to Grade III by approximately 67%; consequently the benefits of monotherapy would be higher since platinum-related treatment toxicity is minimized.

High-quality evidence shows that pembrolizumab in combination with platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with EGFR/ALK-negative metastatic squamous and non-squamous NSCLC with PD-L1 1%-49% tumor expression results in a significant net benefit since it improves OS and PFS; however, it also increases the occurrence of adverse effects. The benefits of combination therapy may be maximized when there is a need for quick response and to prevent rapid disease progression.

High-quality evidence shows that pembrolizumab as monotherapy versus doxorubicin as second-line therapy in patients with EGFR/ALK-negative metastatic squamous and non-squamous NSCLC with PD-L1 \geq 1% tumor expression results in a higher benefit since it improves OS, PFS and ORR.

There is consensus among the clinical practice guidelines identified on recommending pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with PD-L1 \geq 50% tumor expression. Similarly, they consider the use of pembrolizumab in combination with standard chemotherapy in patients with PD-L1 1% - 49% tumor expression. The coverage policies from most high-income countries consider it for these indications, in contrast with Latin American countries. In Argentina, pembrolizumab is not included in the Mandatory Medical Plan and is not reimbursed by the Unique Reimbursement System of the Superintendence of Health Services. In addition, in 2019, the National Health Technology Assessment Committee concluded that in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 \geq 50% tumor expression, the incremental budget impact that covering pembrolizumab would mean for the Argentine public system would be unfavorable both as monotherapy and in combination therapy. Finally, in 2020, the Peruvian Health Technology and Research Institute reached similar conclusions.

To cite this document in English: Lazo, E; Bardach, A; Alfie, V; Navarro, E; Ciapponi, A; Pichon Riviere, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Garcia Martí, S. **Pembrolizumab in Non-Small-Cell Lung Cancer.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 889 Buenos Aires, Argentina. June 2022. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En Argentina representa el tercer cáncer más frecuente en hombres y el quinto cáncer más frecuente en mujeres, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 19,2 por 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 16,8 por 100.00 habitantes.^{1,2} Histológicamente se clasifica en dos grupos: cáncer de pulmón células pequeñas (CPCP, 10-15%) y cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP, 85-90%). Específicamente este último, el CPNCP se clasifica en subtipos que incluyen adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células grandes, y subtipos menos frecuentes. Todos los CPNCP deben clasificarse de acuerdo con el subtipo usando las directrices de la Organización Mundial de la Salud.³ A pesar de ser el más frecuente, más del 50% de los pacientes con CPNCP se diagnostican en estadios avanzados. Además, solo el 21,7% de todos los pacientes con cáncer de pulmón están vivos cinco años o más después del diagnóstico.⁴ Los síntomas frecuentes del cáncer de pulmón son tos, hemoptisis, disnea, pérdida de peso y dolor torácico; los pacientes con síntomas tienen más probabilidad de tener enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁵

El tratamiento en este grupo de pacientes se basa en la histología del tumor (escamosos y no escamosos), patología molecular, edad, estado funcional del paciente y comorbilidades. Además del subtipo histológico, la patología molecular es fundamental para identificar ciertas aberraciones genómicas, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, su sigla del inglés *epidermal growth factor receptor*), quinasa de linfoma anaplásico (ALK, su sigla del inglés *anaplastic lymphoma kinase*) y el receptor tirosina quinasa (ROS, su sigla del inglés *receptor tyrosine kinase*) que permitirá realizar un tratamiento dirigido. En ausencia de estas mutaciones, el tratamiento estándar en primera línea es quimioterapia basada en platino: 1) carboplatino/cisplatino y paclitaxel o pemetrexed; 2) carboplatino/cisplatino y gemcitabina.⁶

Recientemente se han incorporado los inhibidores del receptor de muerte programada 1 (PD-1, su sigla del inglés *programme death-1*) (pembrolizumab, nivolumab) y su ligando (PD-L1, su sigla del inglés *programme death-ligand 1*) (atezolizumab y durvalumab) al tratamiento de cáncer de pulmón. El nivel de expresión de PD-L1 en CPNCP es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión, mayor será el beneficio clínico. Un nivel de expresión de PD-L1 superior o igual al 50% es considerado alto, y se estima que la prevalencia de esta población representa aproximadamente un 30% de los pacientes con diagnóstico de CPNCP metastásico.⁷ Se postula que la utilización de pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, en pacientes con CPNCP metastásico EGFR/ALK negativos y PD-L1 positivo podría incrementar la supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta objetiva en pacientes con CPNCP.

2. Tecnología

El pembrolizumab es un anticuerpo inhibidor de punto de control inmunitario humano (tipo IgG4) que se une al PD-1 en la superficie de las células-T activadas, y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, involucrado en el control de las respuestas inmunitarias. El pembrolizumab al bloquear su interacción con los ligandos, permite activar la respuesta inmune de las células-T sobre las células neoplásicas.⁸

Se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*).⁹⁻¹¹ La FDA ha aprobado la prueba diagnóstica de biomarcadores (IHC 22C3 pharmDx) acompañante para evaluar la expresión de PD-L1 y determinar qué pacientes son elegibles para el tratamiento con pembrolizumab. Aunque no es un biomarcador óptimo, la expresión de PD-L1 es actualmente el mejor biomarcador disponible para evaluar si los pacientes son candidatos a pembrolizumab.^{12,13} La expresión de PD-L1 es variable de forma continua y es dinámica; por lo tanto, un valor de corte para determinar un resultado positivo es artificial. Los pacientes con niveles de expresión de PD-L1 justo por debajo y por encima del 50% probablemente tendrán respuestas similares.¹³ Se han desarrollado ensayos de inmunohistoquímica anti-PD-L1 únicos para cada uno de los diferentes inhibidores de punto de control inmunitario disponibles actualmente.^{13,14} La definición de un resultado positivo en una prueba de PD-L1 varía dependiendo de qué ensayo de biomarcador se utiliza.¹⁴

De igual forma, cuenta con registro de la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), bajo la única marca disponible en el mercado nacional que es Keytruda®, donde se explicitan las siguientes indicaciones:

- a) agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNCP metastásico cuyo tumor tiene alta expresión de PD-L1 (TPS \geq 50%) determinado por una prueba diagnóstico validado, sin las anomalías genómicas EGFR o ALK;
- b) agente único en pacientes con CPNCP metastásico cuyo tumor expresa PD-L1 (TPS \geq 1%) determinado por una prueba 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;
- c) en combinación con pemetrexed y carboplatino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNCP no escamoso metastásico;
- d) en combinación con carboplatino y placlitaxel o placlitaxel unido a proteína, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNCP escamoso metastásico.¹⁵

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

3. Objetivo

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

4. Métodos

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

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

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .

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

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

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	Pacientes adultos con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico (escamoso y no escamoso) marcadores de mutaciones EGFR/ALK negativos con PD-L1 positivo (PD-L1 1%-49% y PD-L1 \geq 50%).
Intervención	Pembrolizumab en monoterapia y en terapia combinada con quimioterapia.
Comparador	1° Línea: <ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia basada en platino: 1) carboplatino/cisplatino y paclitaxel o pemetrexed; 2) carboplatino/cisplatino y gemcitabina. 2° Línea: <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Docetaxel + Ramucirumab o Nintedanib
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida, tasa de respuesta objetiva. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves asociados con el tratamiento.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron cinco ECA, una RS, cuatro GPC, tres evaluaciones económicas, y 17 informes de políticas de cobertura de pembrolizumab en cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico.

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

5.1 Eficacia y seguridad

Primera línea de tratamiento

A continuación, se presentan los estudios individuales que se emplearon para evaluar la evidencia en primera línea de tratamiento. KEYNOTE-024 (KN024) y KEYNOTE-042 (KN042) evaluaron histología tanto escamosa como no escamosa, mientras que KEYNOTE-189 (KN189) y KEYNOTE-407 (KN407) fueron específicos para histología no escamosa y escamosa, respectivamente. Tres estudios incluyeron pacientes con expresiones tumorales de PD-L1 \geq 50% y 1–49%, mientras que KN024 se restringió a pacientes con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50%. Se identificaron y utilizaron las publicaciones disponibles con los datos de seguimiento de los estudios.

Gadgeel y cols. publicaron en 2020 el análisis actualizado del KEYNOTE-189 (KN189), con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del pemetrexed y platino más pembrolizumab en pacientes con CPNCP no escamoso, con aproximadamente diez meses calendario adicionales de seguimiento desde la fecha de corte de los datos del primer análisis intermedio.¹⁶ En este ECA fase III, los participantes eran los pacientes con CPNCP metastásico no escamoso patológicamente confirmado sin tratar previamente sin alteraciones de EGFR/ALK y estado funcional de 0/1 del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, sus siglas del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*), ver anexo III. Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) para recibir pemetrexed y platino más pembrolizumab (n=410) o placebo (n=206) cada tres semanas durante cuatro ciclos, luego mantenimiento con pemetrexed más pembrolizumab o placebo hasta un total de 35 ciclos. Los pacientes elegibles con progresión de la enfermedad en el grupo de combinación con placebo podían pasar a

la monoterapia con pembrolizumab. En el momento del corte de datos, habían muerto 213 pacientes (52%) en el grupo de combinación de pembrolizumab y 144 pacientes (69,9%) en el grupo de combinación de placebo. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 22 (IC 95%: 19,5 a 25,2) meses en el grupo de combinación de pembrolizumab versus 10,7 (IC 95%: 8,7 a 13,6) meses en el grupo de placebo (HR 0,6; IC 95%: 0,5 a 0,7). La adición de pembrolizumab proporcionó un beneficio en la SG independientemente de la expresión de PD-L1 (PD-L1 1-49% HR 0,6; IC 95%: 0,4 a 0,9; PD-L1 \geq 50% HR 0,6, IC 95%: 0,4 a 0,9). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9 (IC 95%: 8,1 a 9,9) meses en el grupo de combinación de pembrolizumab versus 4,9 (IC 95%: 4,7 a 5,5) meses en el grupo placebo (HR 0,5; IC 95%: 0,4 a 0,6); las tasas estimadas de SLP a los 24 meses fueron del 20,5% y del 1,5%. Así mismo, se observó un beneficio de SLP con la adición de pembrolizumab independientemente de la expresión de PD-L1 (PD-L1 1-49% HR 0,5; IC 95%: 0,4 a 0,7; PD-L1 \geq 50% HR 0,4, IC 95%: 0,3 a 0,5). La tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada ocurrió en 197 (48%) pacientes en el grupo de combinación de pembrolizumab (respuesta completa [RC], n = 4; respuesta parcial [RP], n = 193) y 40 pacientes (19,4%) en el grupo de combinación de placebo (RC, n = 1; PR, n = 39). La mediana (rango) de duración de la respuesta (DR) fue de 12,4 (1,1+ a 29,0+ meses y 7,1 (2,4 a 22,0+) meses en los grupos de combinación de pembrolizumab y combinación de placebo, respectivamente (+ indica que no hay enfermedad progresiva en el momento de la última evaluación de la enfermedad). Noventa pacientes (52,3%) en el grupo de combinación de pembrolizumab y 8 (26,9%) en el grupo de combinación de placebo tenían una DR estimada mayor o igual a 12 meses. La TRO y la DR fueron más altas en el grupo de combinación de pembrolizumab independientemente de la expresión L1. Se produjeron efectos adversos (EA) por todas las causas en 404 pacientes (99,8%) en el grupo de combinación de pembrolizumab y en 200 (99,0%) en el grupo de combinación de placebo. Se produjeron EA de grado III-V en 291 (71,9%) y 135 pacientes (66,8%), respectivamente. En comparación con el análisis inicial, dos pacientes adicionales en cada grupo tuvieron EA por todas las causas que llevaron a la muerte; ocho pacientes (2,0%) en el grupo de combinación de pembrolizumab murieron por EA atribuidos al tratamiento del estudio. Se produjeron EA de lesión renal aguda en 25 pacientes (6,2%) en el grupo de combinación de pembrolizumab y en 1 paciente (0,5%) en el grupo de combinación de placebo. Desde el análisis anterior, no se produjeron nuevos pacientes que fallecieran como resultado del EA de insuficiencia renal aguda en el grupo de combinación de pembrolizumab. Se produjeron EA inmunomediados y reacciones relacionadas con la infusión (cualquier grado) en 107 pacientes (26,4%) y 26 pacientes (12,9%) en los grupos de combinación de pembrolizumab y combinación de placebo, respectivamente. Se produjeron EA de grado III-V mediados por el sistema inmunitario y reacciones relacionadas con la infusión en el 10,9% y el 4,5%, respectivamente. Los EA inmunomediados que ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos de combinación de pembrolizumab y combinación de placebo fueron hipotiroidismo (7,9%), hipertiroidismo (4,9%) y neumonitis (4,9%). Ocho pacientes (2,0 %) en el grupo de combinación de pembrolizumab experimentaron nefritis, seis de los cuales tuvieron eventos de grado III-IV; no hubo eventos adicionales de nefritis de grado III-IV desde el análisis anterior (cuando 6/7 pacientes con nefritis tuvieron eventos de grado III-IV). Ningún paciente en el grupo de combinación con placebo experimentó nefritis. En pacientes con y sin metástasis hepáticas, se produjeron EA de grado mayor o igual a III en el 69,2% y el 72,4% de los pacientes del grupo de combinación con pembrolizumab, respectivamente, y en el 72,9 % y el 64,9% de los pacientes del grupo de combinación con placebo, respectivamente; en pacientes con y sin metástasis cerebrales, se produjeron EA de grado mayor o igual a III en el 80,0% y el 70,1% de los pacientes del grupo de combinación con pembrolizumab, respectivamente, y en el 63,6% y el 67,5% de los pacientes del grupo de combinación con placebo, respectivamente.

Paz-Ares y cols. publicaron en 2020 un el análisis actualizado del KEYNOTE-407 (KN407), con el objetivo evaluar la eficacia y seguridad del pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel/nab-paclitaxel en pacientes con CPNCP escamoso, con 16 meses calendario adicionales de seguimiento en comparación con el análisis de eficacia principal.¹⁷ Este estudio se trata de un ECA fase III, multicéntrico, doble ciego, donde pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel/nab-paclitaxel (quimioterapia) mejoraron significativamente la SG y la SLP en comparación con placebo más quimioterapia en pacientes con CPNCP escamoso metastásico no tratado previamente. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados para recibir quimioterapia más pembrolizumab (n = 278) o placebo (n = 281). Después de los resultados positivos del segundo análisis intermedio, los pacientes que aún recibían placebo podían pasar a la monoterapia con pembrolizumab en el momento de la enfermedad

progresiva confirmada, para lo cual se realizó un ajuste para evaluar el sesgo introducido por el cruce en el estudio. Los puntos finales primarios fueron SG y SLP. La SLP-2 (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión en el tratamiento de siguiente línea/muerte, lo que ocurriera primero) fue un criterio de valoración exploratorio. Después de una mediana (rango) de seguimiento de 14,3 (0,1–31,3) meses, pembrolizumab más quimioterapia continuó mostrando una mejoría clínicamente significativa en comparación con placebo más quimioterapia en la SG (mediana, 17,1 meses [IC 95%: 14,4 a 19,9] versus 11,6 meses [IC 95%: 10,1 a 13,7]; HR 0,7 [IC 95%: 0,6 a 0,9]). Entre los pacientes con tumores positivos para PD-L1, el HR para la SG fue de 0,8 (IC 95%: 0,5 a 1,2) entre aquellos con PD-L1 \geq 50% y de 0,6 (IC 95%: 0,4 a 0,8) entre aquellos con PD-L1 1-49%. De igual forma la SLP, fue mayor en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia en comparación al placebo, con diferencia clínicamente significativas (mediana, 8,0 meses [IC 95%: 6,3 a 8,4] versus 5,1 meses [IC 95%: 4,3 a 6,0]; HR 0,6 [IC 95%: 0,5 a 0,7]). El HR para la SLP fue de 0,5 (IC 95%: 0,4 a 0,6) en pacientes con PD-L1 \geq 1% y 0,7 (IC 95%: 0,5 a 0,9) en pacientes con PD-L1 < 1%. En comparación con el análisis primario, 13 pacientes adicionales en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia tuvieron una respuesta objetiva confirmada, mientras que no se produjeron respuestas adicionales en el grupo de placebo más quimioterapia. La mediana (rango) de DR para los pacientes con respuesta en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fue de 8,8 (1,3+ a 28,4+) meses y para los pacientes en el grupo de placebo más quimioterapia fue de 4,9 (1,3+ a 28,3+) meses. La SLP-2 fue más larga para los pacientes aleatorizados a pembrolizumab de primera línea más quimioterapia (HR, 0,6 [IC 95%: 0,5 a 0,7]). En el momento de este análisis, la mediana (rango) de duración de la exposición con la medicación del estudio (incluido el placebo) fue de 7,1 (0,03–26,3) meses entre los pacientes del grupo de pembrolizumab más quimioterapia y de 4,6 (0,03–24,1) meses entre los pacientes del grupo de placebo más quimioterapia. En general, 274 de 278 pacientes (98,6%) tratados con pembrolizumab más quimioterapia y 275 de 280 pacientes (98,2%) tratados con placebo más quimioterapia experimentaron uno o más eventos adversos. De acuerdo con el análisis anterior, los eventos adversos más frecuentes en cualquiera de los grupos de tratamiento fueron anemia, alopecia, neutropenia y náuseas. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción de cualquier tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia (n = 76; 27,3%) que en el grupo de placebo más quimioterapia (n = 37; 13,2%); solo 45 pacientes (16,2%) y 20 pacientes (7,1%) suspendieron todos los tratamientos por un EA, respectivamente. Se produjeron EA de grado III a V por todas las causas en 206 pacientes (74,1%) y 195 pacientes (69,6%) en los grupos de pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. Se produjeron EA de grado III a V relacionados con el tratamiento en 157 pacientes (56,5%) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y en 156 pacientes (55,7%) en el grupo de placebo más quimioterapia. Un total de 12 pacientes (4,3%) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte; los EA incluyeron sepsis (n = 3), muerte (causa no especificada) (n = 2), paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, fascitis necrosante, neumonitis, hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria (n = 1 cada uno). En el grupo de placebo más quimioterapia, un total de cinco pacientes (1,8%) tuvieron EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte, que incluyeron shock séptico (n = 2) y neumonía en tres casos. Los EA inmunomediados y las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con pembrolizumab más quimioterapia (98 pacientes, 35,3%) que en los tratados con placebo más quimioterapia (25 pacientes, 8,9%). No hubo muertes adicionales debido a un EA inmunomediado entre los pacientes desde el análisis anterior (neumonitis, n = 1 en cada grupo). La mayoría de los EA mediados por el sistema inmunitario y las reacciones a la infusión fueron de grado 1/2 en gravedad; 37 pacientes (13,3%) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 9 pacientes en el grupo de placebo más quimioterapia (3,2%) tuvieron reacciones adversas a la infusión y EA inmunomediados de grado 3 a 5. Los EA inmunomediados que ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes del grupo de pembrolizumab más quimioterapia fueron hipotiroidismo (n = 34; 12,2%), neumonitis (n = 23; 8,3%) e hipertiroidismo (n = 19; 6,8%). Se produjeron reacciones a la infusión en 15 pacientes (5,4%).

Mok y cols. en 2019 publicaron el análisis actualizado del KEYNOTE-042 (KN042) con el objetivo evaluar la eficacia y seguridad del pembrolizumab monoterapia en pacientes con CPNCP escamoso y no escamoso con PD-1 \geq 1, con los datos de la segunda análisis intermedio.¹⁸ Este estudio se trata de un ECA fase III, abierto, multicéntrico. Los pacientes elegibles eran adultos (\geq 18 años) con CPNCP metastásico o localmente avanzado

sin tratamiento previo sin mutaciones de EGFR o ALK y con una puntuación de estado funcional del ECOG de 0 o 1, esperanza de vida 3 meses o más, y un PD-L1 \geq 1%. Los pacientes inscritos se asignaron al azar 1:1 en bloques de cuatro por estrato para recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos o la elección del investigador de quimioterapia basada en platino durante cuatro a seis ciclos. Los criterios de valoración primarios fueron la SG en pacientes con un PD-L1 \geq 50%, \geq 20% y \geq 1% en la población por intención de tratar, evaluada secuencialmente si los hallazgos anteriores eran significativos.

Desde el 19 de diciembre de 2014 hasta el 6 de marzo de 2017, 1274 pacientes (902 hombres, 372 mujeres), mediana de edad 63 años con un PD-L1 \geq 1% fueron asignados a pembrolizumab (n= 637) o quimioterapia (n=637) e incluidos en la población por intención de tratar. El 47% (599 pacientes) tenían un PD-L1 \geq 50% y 818 pacientes (64%) tenían un PD-L1 \geq 20% o más. A partir del 26 de febrero de 2018 (en el análisis intermedio), la mediana de seguimiento fue de 12.8 meses. La SG fue significativamente mayor en el grupo de pembrolizumab que en el grupo de quimioterapia en las tres poblaciones: a) PD-L1 \geq 50%: HR 0,7; IC 95% 0,6 a 0,9; b) PD-L1 \geq 20%: HR 0,8; IC 95%: 0,6 a 0,9; y c) PD-L1 \geq 1%: HR 0,8; IC 95%: 0,7 a 0,9). La mediana de los valores de SG por población de PD-L1 fue de: a) PD-L1 \geq 50%: 20 meses (IC 95%: 15 a 24,9) para pembrolizumab versus 12,2 meses (IC 95%: 10,4 a 14,2) para quimioterapia; b) PD-L1 \geq 20%: 17,7 meses (IC 95%: 15,3 a 22,1) para pembrolizumab versus 13 meses (IC 95%: 11,6 a 15,3) para quimioterapia; y c) b) PD-L1 \geq 1%: 16,7 meses (IC 95%: 13,9 a 19,7) para pembrolizumab versus 12,1 meses (IC 95%: 11,3 a 13,3) para quimioterapia. Se produjeron EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento en 399 (63 %) de 636 pacientes en el grupo de pembrolizumab y en 553 (90%) de 615 pacientes en el grupo de quimioterapia. Se produjeron EA relacionados con el tratamiento de grado III o mayores en 113 (18%) de 636 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 252 (41%) de 615 pacientes en el grupo de quimioterapia. Los EA relacionados con el tratamiento provocaron la muerte en 13 (2%) y 14 (2%) pacientes en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente, y la interrupción del tratamiento en 57 (9%) y 58 (9%), respectivamente. El EA relacionado con el tratamiento más común fue hipotiroidismo (69 [11%] de 636) en el grupo de pembrolizumab y anemia (229 [37%] de 615) en el grupo de quimioterapia. Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3 o peor que ocurrieron en 20 o más pacientes fueron neumonitis en el grupo de pembrolizumab y anemia, disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos y disminución del recuento de plaquetas en la quimioterapia. Se produjeron EA de interés (eventos considerados como probables inmunomediados y reacciones a la infusión) en 177 (28 %) de 636 pacientes (51 [8%] grado III o mayores) en el grupo de pembrolizumab y 44 (7%) de 615 pacientes (9 [1%] grado III o mayores) en el grupo de quimioterapia. Los únicos eventos inmunomediados de grado 3 o peor que ocurrieron en cinco o más pacientes en el grupo de pembrolizumab fueron neumonitis, reacciones cutáneas graves y hepatitis. Un paciente del grupo de pembrolizumab murió a causa de una neumonitis que se produjo simultáneamente con la progresión de la enfermedad.

Reck y cols. publicaron en 2019 el análisis actualizado del KN024.¹⁹ Este estudio se trata de un ECA fase III abierto de pembrolizumab en monoterapia (n=154) versus quimioterapia basada en platino (n=151) en pacientes con CPNCP metastásico no tratado previamente con PD-L1 \geq 50% sin mutaciones de EGFR/ALK. En el corte de los datos, la mediana de seguimiento fue de 25,2 meses (rango: 20,4 a 33,7 meses). Los pacientes asignados a quimioterapia podían pasar a pembrolizumab si cumplían con los criterios de elegibilidad, por lo que se hizo un ajuste por el posible sesgo introducido por el cruce de quimioterapia a pembrolizumab. Al corte de los datos, habían muerto 169 pacientes (pembrolizumab, n=73; quimioterapia, n=96). La mediana de SG en el brazo de pembrolizumab fue de 30,0 meses (IC 95% 18,3 a no determinado) versus 14,2 meses (IC 95% 9,8 a 19,0 meses) en el grupo de quimioterapia (HR 0,63 IC 95%: 0,47 a 0,86). La SG a los 12 meses para pembrolizumab y quimioterapia fueron 70,3% (IC 95%: 62,3% a 76,9%) y 54,8% (IC 95%: 46,4% a 62,4%), respectivamente, con las tasas correspondientes a los 24 meses del 51,5% (IC 95%: 43,0% a 59,3%) y 34,5% (IC 95%: 26,7% a 42,4%) respectivamente. El pembrolizumab proporcionó un beneficio de sobrevida para el CPNCP no escamoso (HR 0,6; IC 95%: 0,4 a 0,8). Sin embargo, el resultado de la SG para el CPNCP escamoso fue no significativo (HR 0,7; IC 95%: 0,4 a 1,4). Cuando se ajustó por cruzamiento mediante el método de dos etapas, el HR para la SG para pembrolizumab versus quimioterapia fue de 0,5 (IC 95%: 0,3 a 0,7). Se produjeron EA relacionados con el tratamiento en el 76,6% (grado III a V, 31,2%) y el 90% (grado III a V, 53,3%) de los

pacientes en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente. Las incidencias de EA graves relacionados con el tratamiento (22,7% y 20% en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente) y la interrupción del tratamiento como resultado de EA relacionados con el tratamiento (13,6% y 10,7% en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente) fueron similares entre los grupos. Hubo cinco EA fatales relacionados con el tratamiento (pembrolizumab, n=2; quimioterapia, n=3; cuatro se informaron previamente [pembrolizumab: muerte súbita de causa desconocida; quimioterapia: sepsis pulmonar, hemorragia alveolar pulmonar y muerte de causa desconocida]). Con un seguimiento más prolongado en este análisis, hubo una muerte adicional en el brazo de pembrolizumab (neumonitis que ocurrió el día 181 del tratamiento con pembrolizumab con un retraso significativo en el inicio de la terapia inmunosupresora). Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron diarrea (16,2%) y fatiga (14,3%) en el grupo de pembrolizumab y anemia (44,0%) y náuseas (43,3%) en el brazo de quimioterapia. En el grupo de pembrolizumab, los EA de grado III a V más comunes relacionados con el tratamiento fueron diarrea (3,9%) y neumonitis (3,2%). Los EA inmunomediados y las reacciones a la infusión, independientemente de la relación con el tratamiento, ocurrieron en el 33,8% (grado III a V, 13,6%) y el 5,3% (grado III a V, 0,7%) de los pacientes en los brazos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente.

A continuación, se presenta los resultados de un metaanálisis en red (MAR), que incluyó los estudios antes mencionados (con el análisis actualizado de seguimiento) para obtener una medida agregada de las poblaciones, según la expresión tumoral de PD-L1 y el tipo histológico del CPNPC.

Wang y cols. publicaron en 2021 una RS de ECA con un MAR con el objetivo de resumir e incorporar información actualizada de estudios elegibles que utilizaron inhibidores de PD-1/L1 como tratamiento de primera línea, evaluando las estrategias de tratamiento óptimas para el CPNPC avanzado.²⁰ Se incluyeron 13 ECA multicéntricos (la mayoría de fase III, excepto uno) que fueron publicados entre 2019 y 2021 (incluidos los KN 189, 024, 407, 042, 021G). En general, 9154 pacientes se asignaron en 11 estrategias de tratamiento diferentes, de las cuales el control fue la quimioterapia. Seis estudios reclutaron pacientes con CPNPC no escamoso y escamoso, cinco se centraron solo en pacientes con CPNPC no escamoso y dos se centrados solo en pacientes con CPNPC escamoso. En general, no se encontró heterogeneidad obvia ($I^2 < 50\%$) en el análisis de subgrupos y la calidad metodológica de los estudios incluidos fue alta. Además, los gráficos en embudo proporcionados sugirieron que no existía un sesgo de publicación obvio. De forma general (sin análisis de subgrupos), la terapia de combinación de inmunoterapia pareció exhibir mejores beneficios que la quimioterapia estándar en la SG (pembrolizumab más quimioterapia HR 0,6; IC 95%: 0,5 a 0,8). La clasificación de tratamiento por ranking sugirió que era más probable que pembrolizumab más quimioterapia ocupe el primer lugar en la prolongación de la SG (65%) en pacientes con CPNPC no selectivo con expresión de PD-L1. En cuanto a la SLP, también se percibió que la terapia combinada obtenía un mayor beneficio que la quimioterapia estándar (pembrolizumab más quimioterapia (HR 0,5; IC 95%: 0,4 a 0,7). Además, esta combinación se clasificó en primer lugar para ofrecer la mejor SLP (69%). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ (diez tratamientos en el análisis), en comparación con la quimioterapia, la SG mejoró en los pacientes tratados con pembrolizumab (HR 0,7; IC 95%: 0,5 a 0,9). No obstante, el pembrolizumab más quimioterapia presentó un resultado no significativo en SG (HR 0,7 IC 95%: 0,4 a 1,1). En la clasificación de los tratamientos por ranking, se sugirió que atezolizumab tenía más probabilidades de ocupar el primer lugar de mejor SG en pacientes con CPNPC avanzado (41%), seguido de atezolizumab más quimioterapia (19%) y pembrolizumab (12%). En lo que respecta a la SLP, se percibió que la monoterapia o la terapia combinada brinda mejor beneficio que la quimioterapia estándar (pembrolizumab, HR 0,7; IC 95%: 0,4 a 0,9 y pembrolizumab más quimioterapia, HR 0,4; IC 95%: 0,2 a 0,6). La clasificación de los tratamientos por ranking indicó que era más probable que pembrolizumab más quimioterapia ocupe el primer lugar en ofrecer la mejor SLP (45%). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 1% - 49% (siete tratamientos en el análisis), solo pembrolizumab más quimioterapia (HR 0,6; IC 95%: 0,4 a 0,9) fue significativamente mejor que la quimioterapia en la SG entre todos los regímenes. Así mismo, la clasificación de tratamientos por ranking sugirió que era más probable que pembrolizumab más quimioterapia ocupe el primer lugar (83%) en beneficio de la SG. En cuanto a la SLP, pembrolizumab más quimioterapia (HR 0,5; IC 95%: 0,4 a 0,8), fue significativamente mejor que quimioterapia estándar (HR 1,3; IC 95%: 0,8 a 2,1). La clasificación de tratamientos sugirió que pembrolizumab más

quimioterapia tenía más probabilidades de ser el mejor régimen para aumentar la SLP (63%) en comparación con cualquier otro agente de tratamiento incluido. De igual forma, para los pacientes con PD-L1 \leq 1% el pembrolizumab más quimioterapia fue el mejor tratamiento en SG y SLP. En el análisis de los pacientes con CPNCP no escamoso (nueve tratamientos incluidos), todos los regímenes mostraron una eficacia no significativa excepto pembrolizumab más quimioterapia (HR 0,6; IC 95%: 0,4 a 0,8) y pembrolizumab en monoterapia (HR 0,6; IC 95%: 0,3 a 1) en la SG. Además, no se observaron diferencias significativas entre los dos tratamientos. Pembrolizumab más quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia son los tratamientos clasificados entre los primeros en beneficio de SG, con una probabilidad de 40% y 36%, respectivamente. En cuanto a la SLP, pembrolizumab más quimioterapia (HR 0,6; IC 95%: 0,4 a 0,8) y pembrolizumab (HR 0,6; IC 95%: 0,3 a 1) fueron superiores a la quimioterapia estándar. La clasificación de tratamiento sugirió que pembrolizumab más quimioterapia probablemente era el mejor tratamiento para aumentar la SLP (51%). En el análisis de los pacientes con CPNCP escamoso (siete tratamientos incluidos), todas las estrategias de tratamiento incluidas no mostraron diferencias significativas en SG y la SLP. La clasificación de tratamiento indicó que pembrolizumab en monoterapia tenía más probabilidades de ser el mejor régimen para prolongar tanto la SG (28%) como en la SLP (65%).

La inmunoterapia en monoterapia mostro una reducción del riesgo significativamente más baja que la quimioterapia estándar en cuanto a la incidencia de EA de grado \geq 3 por cualquier causa, pembrolizumab (OR 0,3; IC 95%: 0,2 a 0,5). La estrategia de combinación de inmunoterapia más quimioterapia no mostro resultado significativos en la reducción de los efectos adversos (OR 0,8; IC 95%: 0,6 a 1,1).

Segunda línea de tratamiento

Herbst y cols. publicaron en el 2021 una actualización de un análisis actualizado de los resultados de eficacia y seguridad para la población con intención de tratar en KN010 (ECA multicéntrico fase III) con aproximadamente 5 años de seguimiento desde la aleatorización hasta el corte de datos y dos años adicionales de seguimiento desde el análisis anterior.²¹ Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab 2 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 3 semanas o docetaxel 75 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta por 35 ciclos (dos años). Los pacientes que completaron el tratamiento con pembrolizumab y posteriormente tuvieron una recurrencia podían recibir pembrolizumab de segundo curso hasta por 17 ciclos (un año). Las dosis de pembrolizumab se agruparon en este análisis. Se aleatorizó un total de 1034 pacientes (pembrolizumab, n = 691; docetaxel, n = 343). Sin embargo, la población por intención a tratar fue de 1033, se excluyó un paciente porque no se pudo evaluar adecuadamente la respuesta tumoral. La mediana de seguimiento del estudio fue de 67,4 meses (rango: 60-77,9). Todos los pacientes habían interrumpido su tratamiento inicialmente asignado a la fecha de corte de los datos. En el momento del análisis, habían muerto 893 de 1033 pacientes (86,4%) en la población por intención de tratar. La SG fue de 0,6 (IC 95%: 0,4 a 0,7) para pacientes con PD-L1 \geq 50% y de 0,7 (IC 95%: 0,6 a 0,8) con PD-L1 \geq 1%. Las tasas de SG a 5 años para pembrolizumab versus docetaxel fueron 25% versus 8,2% en pacientes con PD-L1 \geq 50% y 15,6% versus 6,5% con PD-L1 \geq 1%. Entre 79 pacientes que completaron 35 ciclos (2 años de pembrolizumab), la SG, 3 años después de la finalización (aproximadamente 5 años desde la aleatorización) fue del 83%. Entre los pacientes con PD-L1 1%–49%, el HR para la SG fue de 0,8 (IC 95%: 0,7 a 0,9). La SLP fue de 0,6 (IC 95%: 0,5 a 0,7) para pacientes con PD-L1 \geq 50% y 0,84 (IC 95%: 0,7 a 0,9) para pacientes con PD-L1 \geq 1%. La mediana de SLP fue de 5,3 (IC 95%: 4,2 a 6,5) meses frente a 4,2 (IC 95%: 3,8 a 5,1) meses en el grupo de PD-L1 \geq 50% y 4 (IC 95%: 3,1 a 4,1) meses frente a 4,1 (IC 95%: 3,8 a 4,5) meses en el grupo PD-L1 \geq 1%. En el grupo PD-L1 \geq 50%, la tasa de SLP a los 5 años fue del 18,2% con pembrolizumab; todos en el grupo de docetaxel tuvieron progresión de la enfermedad o fueron censurados antes de los 5 años. Las tasas de SLP a los 5 años fueron del 9,4% frente al 0,7% para el grupo de PD-L1 \geq 1%, respectivamente. La TRO fue del 33,1% (IC 95%: 27,7 a 38,8) con pembrolizumab frente al 9,2% (IC 95%: 5,1 a 15,0) con docetaxel para los pacientes del grupo PD-L1 \geq 50% y del 21,2% (IC 95%: 18,2–24,4) frente al 9,6% (IC 95%: 6,7–13,2) para pacientes en el grupo PD-L1 TPS 1%. La mediana de duración de la respuesta (DOR) fue de 68,4 (rango: 2,0p a 71,7p) meses con pembrolizumab frente a 8,5 (rango: 2,6–16,8) meses con docetaxel en el grupo de PD-L1 \geq 50% y 68,4 (rango: 2,0p a 71,7p) frente a

7,5 (rango: 1,4p a 16,8) meses en el grupo de PD-L1 \geq 1% ("p" indica que no hubo progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad). En el corte de datos, 41 pacientes (43,0%) que recibieron pembrolizumab en el grupo PD-L1 \geq 50% y 51 (35,0%) en el grupo PD-L1 \geq 1% (de los cuales 10 recibieron PD-L1 1%-49%) tenía una respuesta en curso; ningún paciente que recibió docetaxel en cualquiera de los grupos de PD-L1 tuvo una respuesta continua. La incidencia de EA relacionados con el tratamiento (cualquier grado), EA de grado III a V y EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción o muerte fue menor en los pacientes tratados con pembrolizumab que en los pacientes tratados con docetaxel. Los EA relacionados con el tratamiento en el grupo de pembrolizumab fueron fatiga (15,8%), disminución del apetito (12,8%) y sarpullido (12,2%), mientras que los EA relacionados con el tratamiento que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de docetaxel fueron alopecia (34,0%), fatiga (24,9%) y diarrea (19,1%). Se produjeron EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte en el 0,7% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 1,6% del grupo de docetaxel: no hubo nuevas muertes relacionadas con el tratamiento desde el análisis anterior. Proporciones similares de pacientes informaron EA graves relacionados con el tratamiento en los dos grupos de tratamiento (pembrolizumab, 11,3%; docetaxel, 14,2%). Se produjeron EA inmunomediados y reacciones a la infusión en el 23,0% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 10,0% de los pacientes del grupo de docetaxel. Ningún paciente adicional experimentó EA inmunomediados ni reacciones a la infusión desde el análisis anterior.

Se produjeron EA de grado III a V mediados por el sistema inmunitario y reacciones a la infusión en el 6,3% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 1,6% de los pacientes del grupo de docetaxel. Los EA inmunomediados que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de pembrolizumab fueron hipotiroidismo (8,8%), neumonitis (5,9%) e hipertiroidismo (4,8%).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en 2020 una ETS con el objetivo evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab, en comparación con la quimioterapia, como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico con resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK, con expresión tumoral del PD-L1 \geq 50%.²² En sus conclusiones manifiesta que la evidencia científica disponible hasta esa fecha mostró incertidumbre alrededor del balance riesgo beneficio de pembrolizumab, en comparación con quimioterapia, debido a las limitaciones en la valoración de la eficacia y alta incidencia de eventos adversos. A esto se le suma el alto costo de pembrolizumab; lo cual no permitió justificar técnicamente el pasar de quimioterapia (costo promedio anual por paciente de S/2.412) a pembrolizumab (costo aproximado anual por paciente de S/ 373.864). Debido a ello, las agencias gubernamentales de otros países como el Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, sus siglas del inglés *Scottish Medicines Consortium*), la Revisión Pancanadiense de Medicamentos Oncológicos (pCODR, sus siglas del inglés *Pan-Canadian Oncology Drug Review*) y el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*), han condicionado su recomendación a descuentos confidenciales con el fabricante para poder asegurar que la decisión no ponga en riesgo la sostenibilidad financiera de sus instituciones; lo cual ocurre cuando las decisiones no son costo-oportunas. Además, el pembrolizumab al ser una tecnología de alto costo, el IETSI tomó esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina publicó en 2019 una ETS con el objetivo analizar la efectividad y seguridad comparada del pembrolizumab como opción terapéutica del CPCNP avanzado (irresecable o metastásico).²³ En la misma concluyeron que el 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 \geq 50%, con una magnitud de beneficio considerable, calidad de evidencia moderada. No obstante, incluyen varias recomendaciones a tomar en cuenta: a) al evaluar la evidencia disponible sobre pembrolizumab y el posible impacto de su incorporación de acuerdo con el marco

de valor establecido y el contexto presente, no se recomienda su incorporación a la cobertura obligatoria en las condiciones actuales; b) se recomienda que se arbitren los medios para lograr el acceso oportuno a las pruebas diagnósticos con adecuado control externo de calidad; c) 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; d) se recomienda establecer una negociación conjunta de precios coordinada para lograr una disminución sustancial del precio; e) una vez alcanzados los puntos anteriores se recomienda una reevaluación por la CONETEC para emitir una nueva recomendación de cobertura.

5.3 Costos de la tecnología

Se estimó el costo del pembrolizumab (100 mg/ 4 ml), el cual corresponde a ARS 880.284,07 (pesos argentinos, agosto/2022), equivalentes a aproximadamente USD 6,216.69 (dólares estadounidenses, agosto/2022). Así mismo, se estimó el costo de los principales comparadores, a) carboplatino de 150 mg y 450 mg/ vial: ARS 19,211.79 y ARS 48,048.16 (pesos argentinos, agosto 2022) respectivamente, equivalentes a aproximadamente USD 135.74 y USD 339.32 (dólares estadounidenses, agosto/2022) respectivamente; b) pemetrexed 500 mg/ vial: ARS 436,512.87 (pesos argentinos, agosto 2022), equivalentes a aproximadamente USD 3,082.71 (dólares estadounidenses, agosto/2022); c) Paclitaxel 30 mg/5 ml y 150 mg/25 ml: ARS 18,491.00 y ARS 98,298.12 (pesos argentinos, agosto 2022) respectivamente, equivalentes a aproximadamente USD 130.58 y USD 694.19 (dólares estadounidenses, agosto/2022) respectivamente; y d) doxetacel 20 mg y 80 mg: ARS 24,220.06 y ARS 96,142.23 (pesos argentinos, agosto 2022), equivalentes a aproximadamente USD 171.04 y USD 678.97 (dólares estadounidenses, agosto/2022) respectivamente. Los valores fueron calculados con una tasa de cambio pesos por dólar de ARS 141.6.²⁴

Zhang y cols. publicaron en 2022 una RS de evaluaciones económicas con el objetivo evaluar la calidad de los estudios farmacoeconómicos existentes sobre las estrategias de pembrolizumab para el tratamiento del CPNPC, así como para concluir la costo efectividad de tales estrategias.²⁵ Se seleccionaron 24 estudios en los cuales un problema común identificado en los métodos de modelado fue la justificación insuficiente de las opciones de estructura del modelo y entradas de datos. Se descubrió que pembrolizumab era costo efectivo en los Estados Unidos y Suiza, pero no en China, Francia, el Reino Unido o Singapur. Concluyendo finalmente que los estudios actuales de costo-efectividad de pembrolizumab para el tratamiento del CPNPC son de calidad moderada, y los métodos de modelado analítico de decisiones relevantes tienen mucho margen de mejora. La costo efectividad de las estrategias de pembrolizumab para el CPNPC varía entre países, lo que justifica la necesidad de prestar más atención a las metodologías de investigación farmacoeconómica para producir resultados correctos en términos de costo efectividad para diferentes países.

Insinga y cols. publicaron en 2021 una evaluación económica con el objetivo de actualizar los resultados de un análisis de costo-efectividad previo con base en los datos de los análisis especificados en dos estudios (KN189 y KN407).²⁶ En general, en comparación con la quimioterapia sola, se prevé que pembrolizumab más quimioterapia aumente la esperanza de vida en 1,1 años (3,4 frente a 2,23) y 0,7 años (3,2 frente a 2,5) en pacientes no escamosos y escamosos, respectivamente. Las razones de costo-efectividad incrementales (RCEI) resultantes (\$158.030/años de vida ajustados por calidad (AVAC) y \$178.387/AVAC) están por debajo del umbral de 3 veces el producto interno bruto per cápita de Estados Unidos (\$195 000/AVAC). Las RCEI frente a la quimioterapia generalmente también caen por debajo del umbral dentro de los subgrupos de PD-L1 (excepto en PD-L1 escamoso < 1%, que puede haber diferido debido al pequeño tamaño de la muestra), mientras que las RCEI frente a la monoterapia con pembrolizumab en PD-L1 ≥ 50% y 1 a 49% de los subgrupos generalmente lo superan (excepto en PD-L1 escamoso 1 a 49%); en gran parte como resultado del mayor costo de adquisición del fármaco de pembrolizumab más quimioterapia en relación con las diferencias en la esperanza de vida. En conjunto, con un seguimiento de los estudios a más largo plazo, en los Estados Unidos, una de las dos opciones para el uso de pembrolizumab (ya sea pembrolizumab más quimioterapia o pembrolizumab en monoterapia), representa un tratamiento costo efectivo en prácticamente todos los casos. Se evaluaron las poblaciones de pacientes con CPNPC metastásico no escamoso y escamoso y los subgrupos de PD-L1.

Shi y cols. publicaron en 2021 una evaluación económica con el objetivo de evaluar la costo-efectividad de pembrolizumab versus docetaxel como tratamiento de segunda línea de pacientes con CPNCP desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud de China.²⁷ Los datos clínicos que se utilizaron un ensayo clínico de fase III (KN-010). Los datos de supervivencia a largo plazo se extrapolaron en función de los datos del estudio clínico. En el escenario de caso base, las RCEI fueron de \$107.846/AVAC y \$448.414/AVAC para los grupos de pembrolizumab (2 y 10 mg/kg), respectivamente. Ambos valores RCEI fueron 3 veces más altos que el umbral del PIB per cápita de China en 2019 (\$ 30.055,01). Los análisis de sensibilidad deterministas unidireccionales mostraron que el precio de pembrolizumab es el principal factor que afecta el resultado de RCEI. La mediana de RCEI fue de \$108.658/AVAC (\$107.005/AVAC–\$110.089/AVAC) para el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg y \$451.590/AVAC (\$443.685/AVAC–\$457-496/AVAC) para el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg usando el precio actual en China. Para los pacientes que reciben regímenes con 2 mg/kg de pembrolizumab, las probabilidades superarán el 95% cuando el precio de pembrolizumab disminuya en un 25% en una región de ingresos altos (con una disposición a pagar de \$71.406/AVAC). Estos resultados sugieren que para que se convierta en un tratamiento de segunda línea del CPNCP en China es necesaria una reducción del costo de pembrolizumab.

En la ETS de la CONETEC, que se publicó en 2019, incluyó una evaluación económica de tipo análisis de impacto presupuestario,²³ concluyendo que en pacientes con CPNCP metastásico y expresión tumoral PD-L1 \geq 50%, el impacto presupuestario incremental que generaría la cobertura del pembrolizumab sería no favorable tanto en tratamiento de monoterapia como combinado con quimioterapia. Así mismo, se argumenta que existirían limitaciones operativas concernientes a procedimientos diagnósticos de mutaciones específicas que potencialmente dificultarían la implementación de la tecnología. Además, 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.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

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

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

La Red Nacional Integral de Cáncer de Estados Unidos (NCCN, sus siglas del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicó una GPC en 2022 en la que recomienda como opción de terapia de primera línea y de mantenimiento al pembrolizumab en monoterapia a pacientes con CPNCP (no escamoso o escamoso) avanzado, con niveles de expresión de PD-L1 \geq 50%, sin contraindicaciones para los inhibidores de PD-1 o PD-L1 y resultados negativos de mutaciones.²⁸ Con respecto a la terapia combinada de primera línea, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1 (1-49% o \geq 50%), se recomienda: a) pembrolizumab más pemetrexed y carboplatino o cisplatino para la estirpe no escamoso; b) pembrolizumab más carboplatino y bien paclitaxel o paclitaxel unido a la albúmina para la estirpe escamosa. La terapia de mantenimiento en ambas variantes es también una opción recomendada. Sin embargo, en caso de progresión de la enfermedad, se recomienda el tratamiento posterior con docetaxel (con o sin ramucirumab), pemetrexed (solo en el no escamoso), paclitaxel unido a albúmina o gemcitabina si no se administró previamente. En cuanto a la terapia de segunda línea, si los pacientes no habían recibido previamente un inhibidor de PD-1/PD-L1, recomienda pembrolizumab en monoterapia como opción de tratamiento posterior en pacientes con CPNCP no escamoso o escamoso metastásico y niveles de expresión de PD-L1 del 1% o más. Sin embargo, recomiendan las pruebas de los niveles de expresión de PD-L1 antes de prescribir pembrolizumab en monoterapia.

La Sociedad de Oncología Clínica de los Estados Unidos (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) publicó un GPC en 2020, en la que recomienda para pacientes sin alteraciones del controlador del EGFR o ALK y con PD-L1 \geq 50%) y CPNCP, el pembrolizumab como agente único.²⁹ Las opciones de tratamiento adicionales incluyen pembrolizumab/carboplatino/pemetrexed. Para la mayoría de los pacientes CPNCP no

escamoso y PD-L1 negativo (0%) o positivo bajo (1% a 49%), se recomienda pembrolizumab/carboplatino/pemetrexed. El pembrolizumab como agente único es una opción para PD-L1 positivo bajo. Para pacientes con expresión alta de PD-L1 (TPS \geq 50%) y CPNCP escamoso, se recomienda pembrolizumab como agente único. Una opción de tratamiento adicional es pembrolizumab/carboplatino/ (paclitaxel o nab-paclitaxel). Para la mayoría de los pacientes con CPNCP escamoso y PD-L1 negativo (0%) o positivo bajo (TPS del 1% al 49%), el panel de expertos recomienda pembrolizumab/carboplatino/ (paclitaxel o nab-paclitaxel) o quimioterapia. El pembrolizumab como agente único es una opción en casos seleccionados de PD-L1 positivo bajo. Las recomendaciones están condicionadas sobre la base de la histología, el estado de PD-L1 y/o la presencia o ausencia de contraindicaciones.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, sus siglas del inglés *European Society for Medical Oncology*) publicó una GPC en 2020, en la que recomienda el uso de pembrolizumab con PDL1 \geq 50% en primera línea y \geq 1% en segunda línea.³⁰ Además, hace las siguientes recomendaciones: a) pembrolizumab se considera una opción estándar de primera línea para pacientes con CPNCP avanzado y expresión de PD-L1 \geq 50% que no tienen contraindicaciones para el uso de inmunoterapia b) la combinación de pembrolizumab y carboplatino con paclitaxel o nab-P es una opción estándar en pacientes con CPNCP escamoso metastásico; c) pembrolizumab en combinación con pemetrexed y un quimioterápico basado en platino debe considerarse una opción estándar en el CPNCP metastásico no escamoso; d) en pacientes con progresión después de la inmunoterapia de primera línea con pembrolizumab, se recomienda la quimioterapia basada en platino como opción de tratamiento de segunda línea; f) los inhibidores de PD-L1 y PD-1 (nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab) son el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con CPNCP avanzado, previamente tratado, sin tratamiento previo con PD-L1, independientemente de la expresión de PD-L1; h) se recomienda pembrolizumab en pacientes con NSCLC previamente tratados con expresión de PD-L1 $>$ 1%.

El Instituto Mexicano del Seguro Social en 2019 publicó su GPC sobre el diagnóstico y tratamiento del CPNCP en la cual recomienda el tratamiento de primera línea con pembrolizumab en aquellos pacientes con expresión en más del 50% de PD-L1 en células tumorales y sin mutación del EGFR, con un seguimiento cada 6 a 12 semanas si hay respuesta al tratamiento.³¹ Así mismo, cubre la continuidad del tratamiento por dos años o hasta progresión o toxicidad.

En Argentina, el pembrolizumab no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), ni es posible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud.^{32,33}

La Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil (CONITEC, su sigla del portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*), considera al pembrolizumab como un medicamento registrado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con CPNCP no escamoso localmente avanzado, metastásico o recurrente sin mutaciones identificables.³⁴

La Agencia Nacional de Salud Complementaria de Brasil (ANS, su sigla del portugués *Agência Nacional de Saúde Suplementar*), evaluó la detección de proteína PD-L1 en tejidos de pacientes con CPNCP metastásico para determinar la elegibilidad para el tratamiento con pembrolizumab. Sin embargo, la propuesta no cumplió con los criterios de elegibilidad por falta de una evaluación económica, por lo cual no hay cobertura.³⁵

El Fondo Nacional de Recursos de Uruguay, contempla la cobertura de pembrolizumab para el CPNCP, el cual se encuentra incorporado por el Ministerio de Salud Pública en el Formulario Terapéutico de Medicamentos.³⁶ Se considera uno de los medicamentos que se entregan directamente al beneficiario o son enviados a la institución médica que otorga la cobertura de asistencia al paciente quién se encargará de su conservación adecuada y administración. Sin embargo, no se obtuvo detalles de la indicación.

En las Garantías Explícitas en Salud de Chile, el Plan Obligatorio de Salud de Colombia y el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos de México, no se encontró registro de cobertura del pembrolizumab para el tratamiento de CPNCP.³⁷⁻³⁹

El NICE recomienda el pembrolizumab en adultos como una opción para el tratamiento del CPNCP solo si se suspende a los dos años de tratamiento ininterrumpido o antes en caso de progresión de la enfermedad. Estas

recomendaciones en orden de relevancia son: a) pembrolizumab para cáncer metastásico positivo para PD-L1 no tratado en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 (con al menos una puntuación de proporción tumoral del 50%) y sin receptor del EGFR o mutaciones positivas de ALK);⁴⁰ b) pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel para la extirpe escamoso metastásico no tratado, solo si los tumores tienen expresión de PD-L1 de 0% a 49% o PD-L1 \geq 50% y necesidad de un intervención clínica urgente;⁴¹ c) pembrolizumab con pemetrexed y quimioterapia con platino para la extirpe no escamosa, no tratado y metastásico (tumores EGFR y ALK negativos);⁴² d) pembrolizumab para cáncer positivo para PD-L1 localmente avanzado o metastásico en pacientes que han recibido al menos una quimioterapia (y tratamiento dirigido si tienen un EGFR o ALK tumor positivo);⁴³ e) pembrolizumab para el tratamiento adyuvante del cáncer resecado, recomendación en desarrollo (fecha prevista de publicación: 05 junio 2023);⁴⁴ f) pembrolizumab con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para la extirpe no escamoso metastásico EGFR positivo tratado previamente, recomendación en desarrollo (sin fecha de publicación).⁴⁵

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomienda el uso de pembrolizumab en pacientes no tratados previamente con CPNCP metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 \geq 50% y EGFR o ALK negativos.⁴⁶ Así mismo, en el tratamiento de pacientes con CPNCP metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% y que tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con platino.⁴⁷ En cuanto a las dos extirpes, para el no escamoso metastásico, recomienda el pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, con EGFR o ALK negativos, y sin tratamiento quimioterapéutico sistémico previo para el CPNCP metastásico.⁴⁸ Finalmente, para el escamoso metastásico, recomienda el pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, en adultos sin tratamiento previo de quimioterapia sistémica para CPNCP metastásico.⁴⁹

El Comité Asesor de Asuntos Farmacéuticos de Australia (PBAC, de su sigla en inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee*) recomendó agregar el régimen de dosificación uniforme de 400 mg cada seis semanas al régimen de dosificación uniforme existente de 200 mg cada tres semanas para todas las listas del Esquema de Beneficios Farmacéuticos (PBS, de su sigla en inglés *Pharmaceutical Benefits Scheme*) de pembrolizumab existentes y recomendadas para CPNCP donde se usa monoterapia con pembrolizumab.⁵⁰ Además, también consideró que sería apropiado restringir el tratamiento inicial para CPNCP con el régimen de dosificación de 400 mg cada seis semanas a un máximo de cuatro dosis para restringir el tratamiento a un máximo de 24 semanas, y señaló que la lista existente para CPNCP en estadio IV (metastásico) permite un máximo de 21 semanas de tratamiento bajo la restricción de tratamiento inicial. Finalmente, aconsejó que continuar el tratamiento para el CPNCP en estadio IV y el tratamiento de derechos adquiridos para el CPNCP en estadio IV con el régimen de dosificación de 400 mg cada seis semanas debe limitarse a un total de 18 ciclos o hasta 24 meses.

La Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS, su sigla del francés *Hauté Autorité de Santé*), recomienda como tratamiento de primera línea al pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia con sal de platino, en el CPNCP metastásico no escamoso cuyos tumores no tienen mutaciones en EGFR o ALK.⁵¹ De igual forma, lo recomienda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNCP de células escamosas metastásico.⁵² En el caso del tratamiento de segunda línea, lo recomienda para el CPNCP localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 \geq 1%, y que hayan recibido al menos una quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones de EGFR y ALK positivas también deberían haber recibido terapia dirigida antes de recibir pembrolizumab.⁵³

El Comité Federal Adjunto de Alemania (GBA, su sigla del alemán *Der Gemeinsame Bundesausschuss*) recomienda el pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, para el tratamiento de primera línea del CPNCP metastásico no escamoso en adultos cuyos tumores no tienen mutaciones positivas en EGFR o ALK (expresión de PD-L1 $<$ o \geq 50%).^{54,55} Además, lo recomienda para pacientes adultos con tratamiento de primera línea de CPNCP escamoso metastásico sin mutaciones tumorales positivas para EGFR o ALK (PD-L1 $<$ o \geq 50%).

Las aseguradoras de salud privadas de los Estados Unidos (Aetna y Anthem) recomiendan el uso de pembrolizumab en CPNCP recurrente, avanzado o metastásico (EGFR, ALK negativos) como tratamiento de primera línea o posterior, en combinación con pemetrexed más carboplatino o cisplatino (no escamoso) y con carboplatino más paclitaxel o paclitaxel (escamoso).^{56,57} Además, lo recomiendan como agente único en CPNCP (escamoso y no escamoso), si PD-L1 \geq 50% (primera línea) y si PD-L1 \geq 1% (tratamiento posterior). El pembrolizumab se utilizará como agente único si hay respuesta tumoral o enfermedad estable después de la monoterapia de primera línea o pembrolizumab y carboplatino más paclitaxel o el régimen de paclitaxel unido a la albúmina, como terapia de mantenimiento.

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

	Financiador o Institución	País	Año	Primera línea		Segunda línea
				CPNCP PD-L1 ≥50%	CPNCP PD-L1 1-49%	CPNCP PD-L1 ≥1%
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ³⁷⁻³⁹	Argentina	2022/2022	NM*/NM*	NM*/NM*	NM*/NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ³⁴	Brasil	2022	NM*	NM*	Si
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁵	Brasil	2020	NM*	NM*	NM*
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁷	Chile	2022	NM*	NM*	NM*
	POS (#) ³⁸	Colombia	2022	NM*	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁹	México	2017	NM*	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁶	Uruguay	2022	NM*	NM*	NM*
	Seguro Social de Salud (EsSalud) ²²	Perú	2020	No	No	No
	OTROS PAÍSES					
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ^{54,55}	Alemania	2019	Si	Si	NM*
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁵⁰	Australia	2020	Si	Si	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁴⁶⁻⁴⁹	Canadá	2020	Si	Si	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁵¹⁻⁵³	Francia	2021	Si	Si	Si
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁵⁸	EE.UU.	2022	Si	Si	Si
	Aetna ⁵⁶	EE.UU.	2022	Si	Si	Si
	Anthem ⁵⁷	EE.UU.	2022	Si	Si	Si
	Cigna ⁵⁹	EE.UU.	2022	Si	Si	Si
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴⁰⁻⁴⁵	Reino Unido	2022	Si	Si	Si	
Guías de práctica	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ²⁸	EE.UU.	2022	Si	Si	Si
	European Society for Medical Oncology ³⁰	Europa	2020	Si	Si	Si
	American Society of Clinical Oncology ²⁹	EE.UU.	2020	Si	Si	Si
	IMSS Diagnóstico y Tratamiento del CPNCP ³¹	México	2019	Si	NM*	NM*

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención de la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

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

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

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

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología MSD Argentina; Asociación Argentina de Oncología Clínica-AAOC; Sociedad Argentina de Cancerología-SAC; Sociedad Platense de Cancerología; Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba-AOCC; Grupo Oncológico Cooperativo del Sur (Bahía Blanca/Neuquén/La Pampa); Instituto de Oncología A. Roffo; LALCEC - Liga Argentina Contra el Cáncer; Fundación para la Investigación, Docencia y Prevención del Cáncer (FUCA); ACIAPO-Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico; Fundación Oncológica Encuentro; Asociación Argentina del Cáncer-ASARCA. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Pembrolizumab en cáncer de pulmón no células pequeñas

Actualización del documento N° 683

Fecha de realización: Septiembre del 2022

ISSN 1668-2793

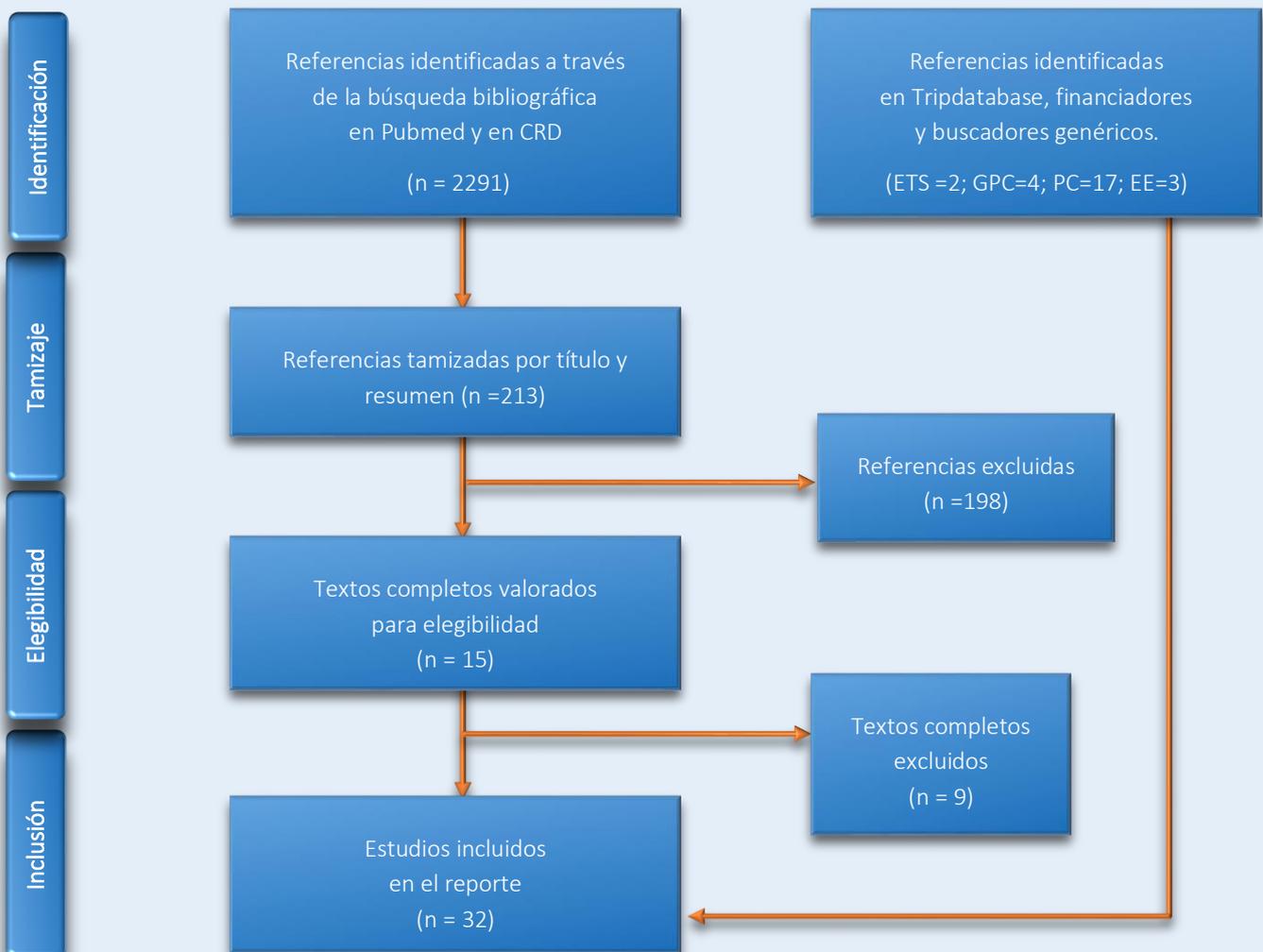
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

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

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 13/09/2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small[tiab] OR Nonsmall[tiab] OR Carcinoma, Squamous Cell[Mesh] OR Squamous Carcinom*[tiab] OR Squamous Cell[tiab] OR Planocellular Carcinom*[tiab]) AND (Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR lambrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR Pembrolizumab[tiab])

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



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

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

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

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



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

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

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

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

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

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

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

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

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

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

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

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

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

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

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

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

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



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

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

1. Como primera línea de tratamiento:

Es solicitado como monoterapia:

- Mayores de 18 años.
- ECOG 0-1.
- Expresión de PD-L1 $\geq 50\%$.
- Ausencia de mutaciones EGFR o ALK.
- Ausencia de metástasis sintomáticas en sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa o tratamiento inmunosupresor.
- El paciente no debe haber recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.

Es solicitado para utilizarse en combinación con quimioterapia basada en platino:

- Histología no escamosa
- Mayores de 18 años.
- ECOG 0-1.
- Expresión de PD-L1 1%-49%.
- Ausencia de mutaciones EGFR o ALK.
- Ausencia de metástasis sintomáticas en sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa o tratamiento inmunosupresor.
- El paciente no debe haber recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.

2. Como segunda línea:

- Mayores de 18 años.
- ECOG 0-1.
- Expresión de PD-L1 $\geq 1\%$.
- Pacientes que presenten mutación EGFR o ALK, deberán realizar terapia dirigida correspondiente previamente.
- Tratamiento quimioterápico previo basado en platino.
- Ausencia de metástasis sintomáticas en sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa o tratamiento inmunosupresor.
- No haber recibido previamente otro antiPD1/PD-L1.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

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

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



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

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

Anexo II. GLOSARIO ONCOLÓGICO

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

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

Sobrevida libre de progresión 2 (SLP-2): tiempo desde la aleatorización hasta la progresión en el tratamiento de siguiente línea/muerte, lo que ocurriera primero.

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

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

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

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

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

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

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

* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

[#] Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas - Incidencia. Argentina.gob.ar. Published February 17, 2019. Accessed September 9, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
2. Cancer today. Accessed September 9, 2022. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=2&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
4. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. SEER. Accessed September 9, 2022. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/
5. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with 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):e455S-e497S. doi:10.1378/chest.12-2366
6. 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(suppl 5):v1-v27. doi:10.1093/annonc/mdw326
7. El Husseini K, Piton N, De Marchi M, et al. Lung Cancer Surgery after Treatment with Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Case-Cohort Study. *Cancers*. 2021;13(19). doi:10.3390/cancers13194915
8. 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
9. EMA. Keytruda. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed September 9, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
10. Center for Drug Evaluation, Research. FDA approves pembrolizumab for metastatic small cell lung cancer. U.S. Food and Drug Administration. Accessed September 9, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-metastatic-small-cell-lung-cancer>
11. Center for Drug Evaluation, Research. FDA expands pembrolizumab indication for first-line treatment of NSCLC (TPS ≥1%). U.S. Food and Drug Administration. Accessed September 9, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/fda-expands-pembrolizumab-indication-first-line-treatment-nsclc-tps-1>
12. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(4):326-331. doi:10.5858/arpa.2015-0522-SA
13. Kerr KM, Nicolson MC. Non-Small Cell Lung Cancer, PD-L1, and the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(3):249-254. doi:10.5858/arpa.2015-0303-SA
14. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):985-989. doi:10.1097/JTO.0000000000000526
15. ANMAT. Disposición 3206-22. https://boletin.anmat.gob.ar/Mayo_2022/Dispo_3206-22.pdf
16. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517. doi:10.1200/JCO.19.03136

17. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-1669. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.015
18. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-546. doi:10.1200/JCO.18.00149
20. Wang L, Yang Y, Yu J, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 in combination with chemotherapy or not as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2022;13(3):322-337. doi:10.1111/1759-7714.14244
21. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1718-1732. doi:10.1016/j.jtho.2021.05.001
22. Essalud I. Eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico con las mutaciones EGFR y ALK negativos y PD-L1 \geq 50%. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 016-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. Published online 2020.
23. 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. Published online November 2019. Accessed September 8, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-22-pembrolizumab-ccyc.pdf>
24. Banco de la Nación Argentina. Banco de la Nación Argentina. Accessed September 20, 2022. <https://www.bna.com.ar/Personas>
25. Zhang C, Zhang J, Tan J, Tian P, Li W. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for the treatment of Non-Small-Cell lung cancer: A systematic review. *Front Oncol*. 2022;12:815587. doi:10.3389/fonc.2022.815587
26. Insinga RP, Feliciano JL, Qiao N, Vandormael K, Zhang Y. Cost-effectiveness of pembrolizumab + chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in first line treatment of NSCLC in the US - updated analyses with additional trial follow-up. *J Med Econ*. 2021;24(1):792-805. doi:10.1080/13696998.2021.1937188
27. Shi Y, Chen W, Zhang Y, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel as second-line treatment of non-small cell lung cancer in China. *Ann Transl Med*. 2021;9(18):1480. doi:10.21037/atm-21-4178
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Published online September 2, 2022. Accessed September 8, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
29. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1608-1632. doi:10.1200/JCO.19.03022
30. ESMO. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology. Published September 15, 2020. Accessed September 11, 2022. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
31. IMSS. Guía de Práctica Clínica - Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas. Published 2019. Accessed September 16, 2022. <https://www.ims.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/030GER.pdf>

32. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Argentina.gob.ar. Published March 14, 2019. Accessed September 8, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sss salud/programa-medico-obligatorio>
33. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Argentina.gob.ar. Published April 10, 2019. Accessed September 8, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sss salud/transparencia/subsidios/sur>
34. Medicamentos para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Accessed September 8, 2022. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_cancerpulmao_publicado.pdf/view
35. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Accessed September 8, 2022. <https://www.gov.br/ans/pt-br/search?SearchableText=pembrolizumabe%20c%C3%A2ncer%20de%20pulm%C3%A3o%20n%C3%A3o%20pequenas%20c%C3%A9lulas>
36. Tratamientos con Medicamentos. Accessed September 8, 2022. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_medicamentos
37. Garantías Explícitas en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. Accessed September 8, 2022. <http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-search.html>
38. Plan Obligatorio de Salud. Accessed September 8, 2022. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=pembrolizumab&scope=Todos>
39. Consejo de Salubridad General. Accessed September 8, 2022. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html>
40. NICE. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer (TA 531). Published online July 18, 2018. Accessed September 7, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>
41. NICE. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer (TA 770). Published online February 9, 2022. Accessed September 7, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta770>
42. NICE. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (TA 557). Published online March 10, 2021. Accessed September 7, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683>
43. NICE. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy (TA 428). Published online September 12, 2017. Accessed September 7, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/chapter/1-Recommendations>
44. NICE. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer (TA 10784). Accessed September 7, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10784>
45. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum-based chemotherapy for previously TKI-treated EGFR-positive metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (TA 10766). Accessed September 7, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10766>
46. Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line) – Details. Accessed September 7, 2022. <https://www.cadth.ca/keytruda-advanced-non-small-cell-lung-carcinoma-first-line-details>
47. Keytruda for Non-Small Cell Lung Cancer (Second Line or Beyond) – Details. Accessed September 7, 2022. <https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-second-line-or-beyond-details>
48. Keytruda for Non-Squamous NSCLC – Details. Accessed September 7, 2022. <https://www.cadth.ca/keytruda-non-squamous-nsclc-details>
49. Keytruda for Squamous NSCLC – Details. Accessed September 7, 2022. <https://www.cadth.ca/keytruda-squamous-nsclc-details>
50. Latest PBAC recommendations for lung cancer treatments. Lung Foundation Australia. Published July 29, 2020. Accessed September 7, 2022. <https://lungfoundation.com.au/news/latest-pbac-recommendations-for-lung-cancer-treatments/>

51. KEYTRUDA - Cancer bronchique non à petites cellules 1ère ligne (pembrolizumab). Haute Autorité de Santé. Accessed September 7, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906433/fr/keytruda-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-1ere-ligne-pembrolizumab
52. KEYTRUDA - Cancer bronchique non à petites cellules 1ere ligne (pembrolizumab). Haute Autorité de Santé. Accessed September 7, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3112911/fr/keytruda-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-1ere-ligne-pembrolizumab
53. KEYTRUDA - CBNPC 2ème ligne (pembrolizumab). Haute Autorité de Santé. Accessed September 7, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3245422/fr/keytruda-cbnpc-2eme-ligne-pembrolizumab
54. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). Accessed September 8, 2022. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/>
55. [A19-30] Pembrolizumab (nichtplattenepitheliales nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Accessed September 8, 2022. <https://www.iqwig.de/projekte/a19-30.html>
56. Pembrolizumab (Keytruda). Medical Clinical Policy Bulletins. Aetna. Accessed September 6, 2022. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0890.html
57. Provider Medical Policies. Anthem. Accessed September 6, 2022. <https://www.anthem.com/provider/policies/clinical-guidelines/>
58. Centers for Medicare & Medicaid Services. Accessed September 15, 2022. <https://www.cms.gov/search/cms?keys=pembrolizumab>
59. Cigna Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®): Treatment - Patient Information [NCI]. Accessed September 15, 2022. <https://www.cigna.com/knowledge-center/hw/medical-topics/non-small-cell-lung-cancer-treatment-ncicdr0000062956>