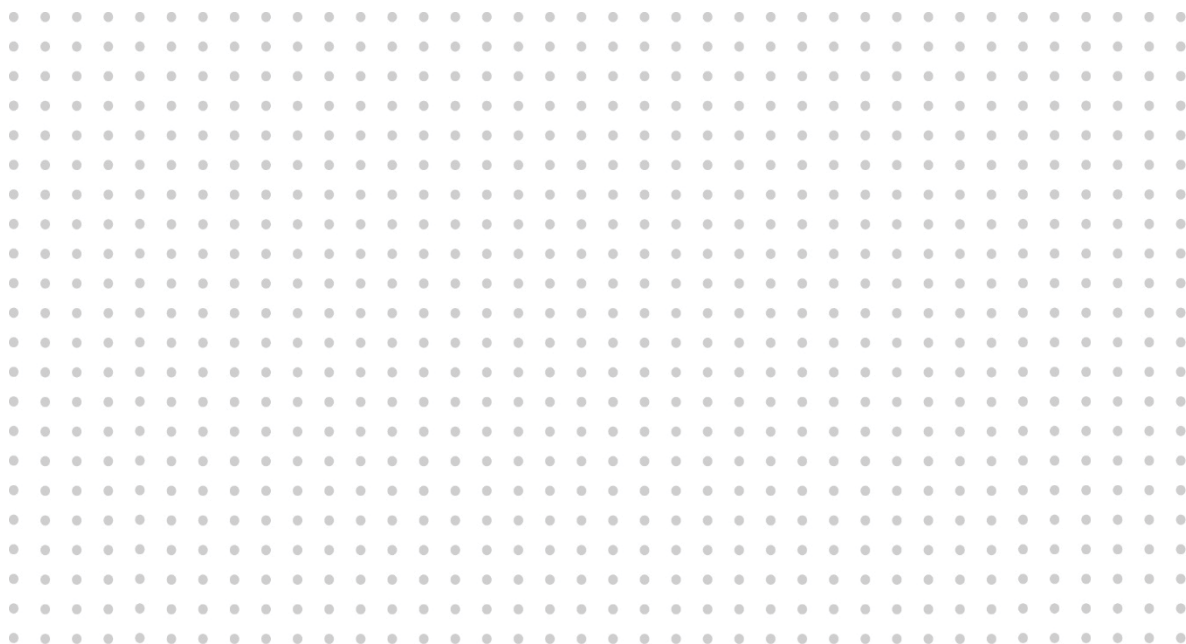


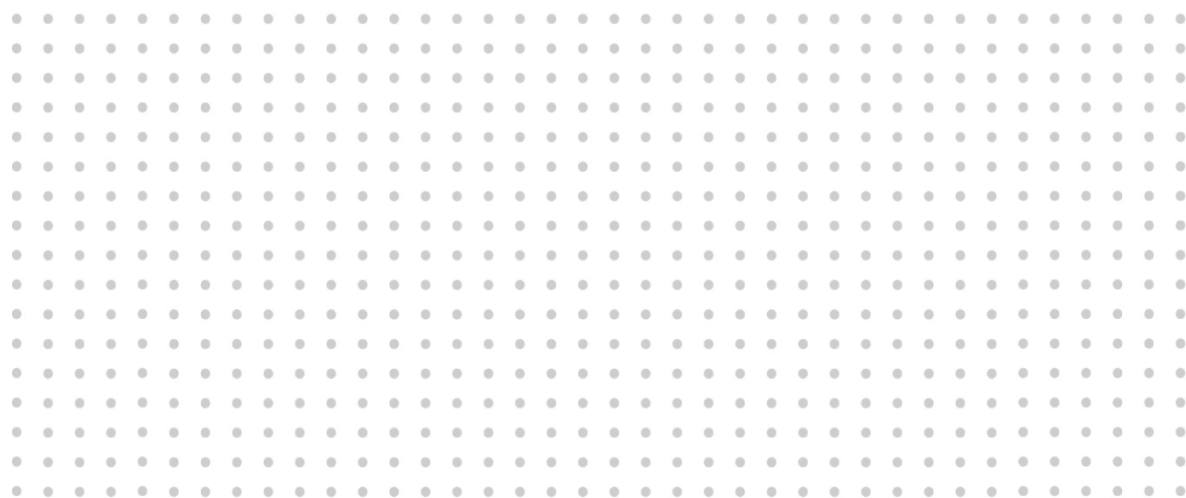


INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018

Condición de Salud: Cáncer de Pulmón

Tecnología Sanitaria Evaluada: Afatinib, Crizotinib, Erlotinib, Gefitinib y Pembrolizumab.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley Nº 20.850.
“Ley Ricarte Soto”.



Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia y Salud Basada en Evidencia

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Pulmón. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN	4
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	4
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	4
5. RESUMEN EJECUTIVO	5
Eficacia de los tratamientos	5
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales	¡Error! Marcador no definido.
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	7
Diagnóstico e identificación de subgrupos	8
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	14
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	15
10.a. Efectividad de los tratamientos	15
10.b. Seguridad de los tratamientos	36
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	43
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES SOCIALES.....	52
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	52
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	52
15. CONCLUSIÓN	52
16. REFERENCIAS	53
17. AGRADECIMIENTOS.....	59

CÁNCER DE PULMÓN

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN

Afatinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib y pembrolizumab

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Afatinib, gefitinib y erlotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico, cuyos tumores posean mutaciones de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR+).

Crizotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico y positivo a la kinasa de linfoma anaplásico (ALK).

Pembrolizumab para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

5. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de pulmón corresponde a tumores malignos que se originan en las vías aéreas o del parénquima pulmonar. En el año 2013 se estableció el diagnóstico de cáncer pulmonar en Estados Unidos (EEUU) a más de 225.000 individuos y más de 150.000 individuos fallecieron por la enfermedad. La neoplasia es rara antes de los 40 años y las cifras aumentan hasta llegar a los 80 años, límite después del cual vuelve a disminuir. La probabilidad de que padecer cáncer de pulmón durante la vida es de 8% en varones y 6% aproximadamente en mujeres.

El cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas, representa aproximadamente el 90% de los cánceres de pulmón, a su vez, éste se divide en 3 subgrupos: macrocítico, da cuenta de alrededor de un 19%, escamoso con 22% aproximadamente y adenocarcinoma, el subgrupo mayor, representando a un 59%. En el subgrupo de adenocarcinomas, se encuentran los subgrupos de pacientes con la mutación EGFR+, quienes serían un 21% y pacientes con la mutación ALK+, quienes serían alrededor de un 7%. Además de estos subgrupos, se han identificado pacientes cuyos tumores expresen PD-L1, sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, mencionadas anteriormente.

Este informe evalúa afatinib, gefitinib y erlotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico, cuyos tumores posean mutaciones de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR+), crizotinib para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico y positivo a la kinasa de linfoma anaplásico (ALK) y pembrolizumab para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. Estos subgrupos de pacientes no están cubiertos por la Ley 20.850.

Eficacia de los tratamientos

Afatinib 1ª línea

Se identificaron 2 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban los efectos de afatinib en comparación a quimioterapia en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo. De acuerdo a esta evidencia se observó que probablemente no existe diferencia en mortalidad entre tratar con afatinib o quimioterapia, sin embargo, tratar con afatinib podría asociarse a menos efectos adversos que con quimioterapia.

Crizotinib 1ª línea

Se identificó 1 ensayo controlado aleatorizado que evaluaba el efecto de crizotinib en comparación a quimioterapia en pacientes con cáncer pulmonar avanzado positivo para el rearreglo de ALK y sin tratamiento previo. De acuerdo a esta evidencia se observó que probablemente no existe diferencia en mortalidad entre tratar con crizotinib o quimioterapia, sin embargo, tratar con crizotinib se asocia a más efectos adversos que con quimioterapia.

Erlotinib 1ra línea

Se identificaron 4 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban los efectos de erlotinib en comparación a quimioterapia en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo. De acuerdo a esta evidencia no existe diferencia en mortalidad entre tratar con erlotinib o quimioterapia, sin embargo, erlotinib probablemente se asocia a menos efectos adversos que con quimioterapia.

Gefitinib 1ª línea

Se identificaron 4 ensayos controlados aleatorizados que evaluaba el efecto de gefitinib en comparación a quimioterapia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del gen EGFR, sin tratamiento previo. De acuerdo a esta evidencia se observó que no existe diferencia en mortalidad entre tratar con gefitinib o quimioterapia, sin embargo, gefitinib probablemente se asocia a menos efectos adversos que la quimioterapia.

Pembrolizumab 2ª línea

Se identificó 1 ensayo controlado aleatorizado que evaluaba el efecto de pembrolizumab en comparación a quimioterapia en personas con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado y progresando tras primera línea de tratamiento. De acuerdo a esta evidencia se observó que pembrolizumab disminuye la mortalidad y los efectos adversos en comparación con quimioterapia.

Por lo tanto, dado el no efecto en mortalidad con grado de certeza alta de la evidencia alta para erlotinib y gefitinib y el no efecto en mortalidad con grado de certeza de la evidencia moderada

para afatinib y crizotinib y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación de afatinib, crizotinib, erlotinib y gefitinib.

Análisis Económico

Pembrolizumab es costoso y se asocia a una ganancia mayor de AVAC en comparación al tratamiento estándar, resultando en una razón incremental de costo efectividad mayor al sugerido en Chile de 1 PIB per cápita. Esto se explica principalmente por el costo total esperado del tratamiento por paciente que a su vez está determinado por el alto precio de las intervenciones comparadas con el tratamiento estándar.

El impacto presupuestario para el primer año de cobertura financiera para Pembrolizumab 1ra línea, en el mejor escenario, es de \$ 7.180 millones de pesos. Por lo tanto, dado que supera el fondo disponible en el impacto presupuestario en el análisis económico y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer de pulmón no microcítico	Afatinib	Si	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia en primera línea
Cáncer de pulmón no microcítico	Crizotinib	Si	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia en primera línea
Cáncer de pulmón no microcítico	Erlotinib	Si	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia en primera línea
Cáncer de pulmón no microcítico	Gefitinib	Si	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia en primera línea
Cáncer de pulmón no microcítico	Pembrolizumab	Si	No favorable	Análisis económico	Se excluye por impacto presupuestario

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más comunes en el mundo (1). Son los tumores malignos que se originan en las vías aéreas o del parénquima pulmonar (2). El cáncer pulmonar es la causa más común de muerte por cáncer en varones y mujeres estadounidenses. En el año 2013

se estableció el diagnóstico de cáncer pulmonar en Estados Unidos (EEUU) a más de 225.000 individuos y más de 150.000 individuos fallecieron por la enfermedad. La incidencia del cáncer en cuestión alcanzó su punto máximo en varones en el segundo lustro del decenio de 1980, para llegar a un nivel uniforme en las mujeres. La neoplasia es rara antes de los 40 años y las cifras aumentan hasta los 80 años, límite después del cual vuelve a disminuir. La probabilidad de que surja cáncer de pulmón calculada para toda la vida es de 8% en varones y 6% aproximadamente en mujeres (3).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

a. Método diagnóstico:

El diagnóstico de esta patología se realiza mediante biopsia de pulmón (4).

b. Identificación de subgrupos, se realiza mediante exámenes genéticos.

Se reconocen los siguientes subgrupos:

- Microcítico (de células pequeñas)
- No microcítico (de células no pequeñas) (4)
 - Adenocarcinoma
 - Mutación del EGFR
 - Mutación de la ALK
 - PD-L1
 - Macrocítico: adenoescamosos, indiferenciados de células no pequeñas.
 - Escamoso: PD-L1

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Las alternativas disponibles de tratamiento del cáncer de pulmón dependerán del tipo de cáncer (células pequeñas o no pequeñas), el estadio del tumor, características moleculares y el estado de salud en general del paciente. Los pacientes en estados tempranos con tumores de células no pequeñas son tratados generalmente con tratamientos quirúrgicos, quimioterapia y radioterapia, por lo general en una combinación de estas con el fin de erradicar el tumor. Para pacientes con metástasis radicada a un solo órgano y de fácil resección, por lo general se recomienda el mismo tratamiento descrito anteriormente.

En estadios más avanzados, se recomienda tratar de manera sistémica con el fin de aumentar la sobrevida, manteniendo la calidad de vida el mayor tiempo posible y disminuyendo los eventos adversos al tratamiento. En estas etapas de la enfermedad, lo usual es el tratamiento paliativo, pero el desarrollo de nuevas moléculas ha dado la posibilidad de iniciar tratamiento con nuevos agentes citotóxicos que junto con la inmunoterapia podría entregar algún tipo de beneficio a estos pacientes.

El tratamiento puede cambiar dependiendo también, del sitio de la metástasis. La metástasis ósea es una complicación frecuente en esta enfermedad, en estos casos, se recomienda tratamiento con inhibidores de los osteoclastos de manera preventiva. Por otra parte, el tratamiento paliativo de los síntomas puede incluir ciclos cortos de radioterapia para ayudar con la disnea producida por obstrucción de la vía aérea, disfagia o hemoptisis.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Afatinib es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de receptores de la familia ErbB. Afatinib se une covalentemente y bloquea de forma irreversible las vías de señalización de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de la familia ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4.

Crizotinib es un inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa (RTK) ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de ALK).

Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico / de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1).

Gefitinib es una molécula pequeña que inhibe selectivamente la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR [HER1; ErbB1]).

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

AFATINIB

Registro e Indicación

Afatinib se encuentra indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, cuyos tumores posean mutaciones de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR+) de acuerdo a registro del ISP. Ver Tabla 1 para presentaciones de Afatinib.

Presentaciones

Tabla 1. Presentaciones Afatinib

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-20364/13	Giotrif Comprimidos Recubiertos 30mg	11-09-2013	Boehringer Ingelheim Ltda
F-20365/13	Giotrif Comprimidos Recubiertos 40mg	11-09-2013	Boehringer Ingelheim Ltda
F-20363/13	Giotrif Comprimidos Recubiertos 20mg	11-09-2013	Boehringer Ingelheim Ltda

Laboratorio

Este medicamento es producido por Boehringer Ingelheim International GMBH y distribuido en Chile por Novofarma Service S.A.

Posología

La dosis recomendada es de 40mg una vez al día.

CRIZOTINIB

Registro e Indicación

Crizotinib se encuentra indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado y positivo a la kinasa de linfoma anaplásico (ALK), con y sin tratamiento previo de acuerdo a registro del ISP. Ver Tabla 2 para presentaciones de Crizotinib.

Presentaciones

Tabla 2. Presentaciones Crizotinib

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-19897/18	Xalkori Cápsulas 200 mg	15-04-2013	Pfizer Chile S.A.
F-19896/18	Xalkori Cápsulas 250 mg	12-04-2012	Pfizer Chile S.A

Laboratorio

Este medicamento es producido por Pfizer Service Company BVBA y distribuido en Chile por Novofarma Service S.A.

Posología

La dosis recomendada es de 250mg dos veces al día (500mg diarios), administrado de manera continua.

ERLOTINIB

Registro e Indicación

Erlotinib se encuentra indicado para el de primera línea y el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de acuerdo a registro del ISP. Ver Tabla 3 para presentaciones Erlotinib.

Presentaciones

Tabla 3. Presentaciones Erlotinib

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-23569/17	Erloven comprimidos recubiertos 100 mg (ERLOTINIB)	2017-08-04	Seven Pharma Chile S.p.A.
F-23570/17	Erloven comprimidos recubiertos 150 mg (ERLOTINIB)	2017-08-04	Seven Pharma Chile S.p.A.
F-23568/17	Erloven comprimidos recubiertos 25 mg (ERLOTINIB)	2017-08-04	Seven Pharma Chile S.p.A.
F-14989/15	Tarceva comprimidos recubiertos 100 mg (ERLOTINIB)	2005-07-27	Roche Chile Ltda.
F-23177/16	Tarceva comprimidos recubiertos 100 mg (ERLOTINIB)	2016-11-18	Roche Chile Ltda.
F-14990/15	Tarceva comprimidos recubiertos 150 mg (ERLOTINIB)	2005-07-27	Roche Chile Ltda.
F-23178/16	Tarceva comprimidos recubiertos 150 mg (ERLOTINIB)	2016-11-17	Roche Chile Ltda.
F-14988/15	Tarceva comprimidos recubiertos 25 mg (ERLOTINIB)	2005-07-27	Roche Chile Ltda.
F-23175/16	Tarceva comprimidos recubiertos 25 mg (ERLOTINIB)	2016-11-17	Roche Chile Ltda.
F-23554/17	Tirleb comprimidos recubiertos 150 mg (ERLOTINIB)	2017-07-25	Laboratorio LKM Chile S.p.A.
F-23553/17	Tirleb comprimidos recubiertos 100 mg (ERLOTINIB)	2017-07-24	Laboratorio LKM Chile S.p.A.

Laboratorio

Este medicamento es vendido en Chile por Roche Chile Ltda., Seven Pharma Chile SpA y Laboratorio LKM Chile SpA.

Posología

La dosis recomendada es de 150mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos.

GEFITINIB

Registro e Indicación

Gefitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR TK. Ver Tabla 4 para presentaciones de Gefitinib.

Presentaciones

Comprimidos recubiertos de 250mg.

Laboratorio

Este medicamento es vendido en Chile por AstraZeneca S.A. y Seven Pharma Chile SpA.

Posología

Tabla 4. Presentaciones Gefitinib

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-23396/17	Geftra comprimidos recubiertos 250 mg	2017-03-26	Seven Pharma Chile S.p.A.
F-13983/14	Iressa comprimidos recubiertos 250 mg	2004-07-30	Astrazeneca S.A.

PEMBROLIZUMAB

Registro e Indicación

En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. Ver Tabla 5 con presentación de pembrolizumab.

Presentaciones

Tabla 5. Presentación Pembrolizumab

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2631/16	Keytruda recombinante solución para perfusión 100 mg/ 4 mL (PEMBROLIZUMAB)	2016-06-24	Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC

Laboratorio

Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC (Importado Terminado con Reacondicionamiento Local).

Posología

Se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. La dosis recomendada es de:

- 200 mg para CPNM que no ha sido tratado previamente con quimioterapia.
- 2 mg/kg para CPNM que ha sido tratado previamente con quimioterapia.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo nº 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.

3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.a. Efectividad de los tratamientos

Esta sección evalúa la eficacia de los tratamientos con afatinib, erlotinib y gefitinib en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo en relación a las alternativas de tratamiento identificadas por especialistas en cáncer de pulmón. También se evaluó la eficacia de tratar con crizotinib a personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, positivo para el rearreglo de la kinasa del linfoma anaplásico (ALK), sin tratamiento previo. Finalmente se evaluó el tratamiento con pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, progresando tras primera línea de tratamiento.

AFATINIB

Pregunta

En personas con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo ¿Se debe usar afatinib en comparación a quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas con CPNCP localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo.

Intervención: Afatinib

Comparación: Quimioterapia

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión y efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron 2 ensayos pertinentes (1,2) incluido en varias revisiones sistemáticas. No se hallaron estudios adicionales no incluidos en revisiones sistemáticas mediante la búsqueda complementaria, sin embargo, se pesquisó un metaanálisis de los mismos autores en que aportan información no reportada en las publicaciones originales.

Tabla 6. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 13 revisiones sistemáticas (6-18) que incluyeron 6 ensayos aleatorizados, de los cuales dos corresponden a la pregunta de interés, el ensayo LUX-Lung 3 (1) y el ensayo LUX-Lung 6 (2). Se identificó un metaanálisis de los mismos autores que aporta información no reportada en las publicaciones originales (por ejemplo, sobrevida global) (7) ¹ .
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión LUX-Lung 3 Adultos con adenocarcinoma pulmonar avanzado que no hubiesen recibido tratamiento previo (primera línea); mutación activante de EGFR mediante un test de PCR en tiempo real cuantitativo, alelo-específico y estandarizado; estado funcional ECOG 0-1; función de órganos adecuada; enfermedad medible por RECIST (1). Criterios de inclusión LUX-Lung 6 Adultos con adenocarcinoma pulmonar avanzado que no hubiesen recibido tratamiento previo (primera línea); mutación activante de EGFR mediante un test validado (que permitía identificar las mutaciones L858R, la delección del exón 19,

¹ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b4849906ec0d625cf2b4d3e>

	entre otras); estado funcional ECOG 0-1; función de órganos adecuada; enfermedad medible por RECIST (2). Características basales LUX-Lung 3 Mediana de edad 61 años; 35% hombres; 37% con ECOG 0 y 63% con ECOG 1; no fumadores 69%, ex-fumadores 29%, actuales fumadores 2%; etapa IIIB con derrame pleural 11% y etapa IV 89%; 49% tenían mutación EGFR del tipo delección del exón 19, 40% mutación L858R y 11% otra (1). Características basales LUX-Lung 6 Mediana de edad 58 años; 34% hombres; 26% con ECOG 0 y 74% con ECOG 1; no fumadores 77%, ex-fumadores o actuales fumadores 23%; etapa IIIB con derrame pleural o pericárdico 5% y etapa IV 95%; 51% tenían mutación EGFR del tipo delección del exón 19, 38% mutación L858R y 11% otra (2).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Afatinib En ambos ensayos afatinib fue administrado en dosis oral de 40 mg, una vez al día. Se permitió aumentar la dosis a 50 mg al día luego del primer ciclo de 21 días, si es que los pacientes no experimentaron rash, diarrea, mucositis, o cualquier efecto adverso de severidad mayor a grado 1. Quimioterapia En el ensayo LUX-Lung 3, los pacientes recibieron cisplatino 75 mg/m² vía intravenosa y pemetrexed 500 mg/m² vía intravenosa cada 21 días, hasta un máximo de 6 ciclos. Además, recibieron ácido fólico, vitamina B12 y dexametasona, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante de pemetrexed. No se permitió quimioterapia de mantención. En el ensayo LUX-Lung 6, los pacientes recibieron gemcitabina 1000 mg/m² vía intravenosa en los días 1 y 8, más cisplatino 75 mg/m² vía intravenosa en el día 1, en un esquema de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, hasta un máximo de 6 ciclos.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario Sobrevida libre de progresión en ambos ensayos. Desenlaces secundarios Sobrevida global, respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial), control de la enfermedad (respuesta completa/parcial + enfermedad estable), desenlaces reportados por los pacientes (patient-reported outcomes), efectos adversos. El seguimiento promedio fue de 41 meses (1) y 33 meses (2).
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Los estudios fueron financiados por Boehringer Ingelheim.

Resumen de resultados

Tabla 7. Resumen de Resultados afatinib versus quimioterapia para paciente con cáncer pulmonar avanzado

Pacientes	Cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación de activante de EGFR, sin tratamiento previo.					
Intervención	Afatinib					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Con quimioterapia	Con Afatinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A los 2 años	RR 0,89 (0,75 a 1,05) (2 ensayos/ 631 pacientes) (1,2)	524 por 1000	466 por 1000	58 pacientes menos (ME: 131 menos a 26 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Probablemente no existe diferencia en mortalidad entre afatinib y quimioterapia.
Efectos adversos severos** Tiempo medición	RR 0,78 (0,46 a 1,32) (2 ensayos/ 692 pacientes) (1,2)	540 por 1000	421 por 1000	119 pacientes menos (ME: 292 menos a 173 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Afatinib podría asociarse a menos efectos adversos que quimioterapia, pero la certeza de la evidencia es baja.
ME: Margen de error (IC 95%: Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos CON quimioterapia están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON afatinib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Los efectos adversos severos más comunes fueron acné, diarrea, paroniquia en el grupo afatinib, y mucositis, neutropenia, fatiga, leucopenia y vómitos en el grupo quimioterapia. ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza no excluye la posibilidad de una diferencia relevante clínicamente entre las intervenciones. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no fue ciego, ni para participantes ni para evaluadores. No se disminuyó por este factor en el desenlace mortalidad, ya que la existencia de sesgo habría reforzado la conclusión.						

Consideraciones adicionales

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer pulmonar células no pequeñas avanzado (etapa IIIB o IV), histología adenocarcinoma, sin tratamiento sistémico previo, con buena función de órganos y en quienes se ha certificado mutaciones activadoras de EGFR. Si bien no fueron excluidos específicamente de los estudios, esta evidencia no se aplica a los pacientes portadores de la mutación activante T790M en el exón 20 del EGFR, que confiere resistencia a los inhibidores de tirosina kinasa de EGFR de primera y segunda generación (Ej. Gefitinib,

afatinib) (17), ni tampoco a los portadores de otras mutaciones en las cuales hay mucho menor actividad de los anti EGFR (Ej. Inserciones en exón 20) (18).

Las conclusiones de este informe podrían no aplicarse al subgrupo de pacientes con mutación activadora de EGFR del tipo delección del exón 19, lo cual ha sido sugerido como un potencial grupo en el cual existiría un beneficio en la sobrevida global al usar inhibidores de EGFR, en lugar de quimioterapia (16). Las estimaciones provenientes de análisis de subgrupo deben ser consideradas como exploratorias, en particular si no cumplen con todos los criterios de credibilidad de un subgrupo (19).

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología, la sobrevida libre no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (20). Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad.

Usamos el punto de corte de mortalidad a 2 años en base a criterios clínicos. Sin embargo, ni los resultados en seguimientos menos o más prolongados, ni otro tipo de análisis relacionado con la sobrevida, lleva a diferencias relevantes en el resultado.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas que analizan ambos ensayos, en el sentido que afatinib sería similar a quimioterapia en el tratamiento de primera línea del punto de vista de la sobrevida global, pero con menos efectos adversos (4,11,13). Sin embargo, difieren de algunas revisiones que analizan comparaciones múltiples, mediante metaanálisis en red, las cuales concluyen que afatinib no sería la mejor alternativa (3,4,7).

Dado el no efecto en mortalidad con grado de certeza de la evidencia moderada y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

CRIZOTINIB

Pregunta

En personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) avanzado, positivo para el rearreglo de la kinasa del linfoma anaplásico (ALK), sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada ¿Se debe usar crizotinib en comparación a quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas con CPNCP avanzado, positivo para el rearreglo de la ALK (ALK+), sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada.

Intervención: Crizotinib

Comparación: Quimioterapia

Desenlaces (*outcomes*): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un ensayo pertinente (21). Mediante la búsqueda adicional se identificó un segundo reporte de más largo plazo del mismo ensayo (22). No se recibieron artículos adicionales por parte de MINSAL o expertos.

Tabla 8. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 3 revisiones sistemáticas (23–25) que incluyeron 2 ensayos aleatorizados, de los cuales sólo uno corresponde a la pregunta de interés, el ensayo PROFILE 1014 (21). Mediante la búsqueda adicional se identificó un reporte de más largo plazo de este mismo ensayo (22). ²
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión Adultos, con cáncer pulmonar células no pequeñas, no escamoso, localmente avanzado o metastásico, confirmado histológica o citológicamente, ALK+, y que no hubiesen recibido terapia sistémica previa. Se permitía el ingreso a pacientes con metástasis cerebrales tratadas, si estaban neurológicamente estables por al menos 2 semanas antes del reclutamiento sin requerir tratamiento con corticoides. Características basales Adenocarcinoma 94%; mediana de edad 53 años; 38% hombres; estado funcional ECOG 1=94%,2=6%; no fumadores 63%, localmente avanzado 2% y metastásico 98%; 26% con metástasis cerebrales.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Crizotinib 250 mg, vía oral, dos veces al día, hasta progresión de enfermedad, efectos adversos intolerables o retiro de consentimiento. Quimioterapia Quimioterapia endovenosa con pemetrexed 500 mg/m² más cisplatino 75 mg/m² ó carboplatino (AUC 5 a 6 mg·mL/min), administrado cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos. La elección del platino quedaba a decisión del tratante. Se permitió el crossover a tratamiento con crizotinib para los pacientes que progresaron en la rama asignada a quimioterapia. Asimismo, se permitió la continuación del tratamiento con crizotinib para los asignados a recibirlo, tras la progresión de la enfermedad, si los investigadores percibían beneficio clínico (los datos del cross-over no fueron utilizados en este informe).
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario Sobrevida libre de progresión. Desenlaces secundarios Sobrevida global, respuesta objetiva, duración de la respuesta, calidad de vida, efectos adversos.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	El estudio fue financiado por Pfizer.

² Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <https://www.epistemonikos.org/matrixes/5b492a2c6ec0d625d02c2309>

Resumen de resultados

Tabla 9. Resumen de evidencia para crizotinib versus quimioterapia en pacientes con cáncer pulmonar avanzado.

Pacientes	Cáncer de pulmón células no pequeñas, avanzado, ALK+, sin tratamiento previo.					
Intervención	Crizotinib					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Con quimioterapia	Con Crizotinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Mediana seguimiento 45 meses aprox.	RR 0,87 (0,69 a 1,11) (1 ensayo/ 343 pacientes) (21)	474 por 1000	412 por 1000	62 menos (ME: 147 menos a 52 más)	⊕⊕⊕⊖ ^{1,2} Moderada	Probablemente no existe diferencia en mortalidad entre crizotinib y quimioterapia.
Efectos adversos grado 3 ó 4** Mediana seguimiento 45 meses aprox.	RR 5,93 (2,1 a 16,73) (1 ensayo/ 340 pacientes) (21)	24 por 1000	140 por 1000	116 más (ME: 26 a 372 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	Crizotinib se asocia a más efectos adversos que quimioterapia.
ME: Margen de error (IC 95%: Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos CON quimioterapia están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON crizotinib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** El único efecto adverso más frecuente con crizotinib fue la elevación de transaminasas (14 vs 2%); la neutropenia fue mayor en el grupo quimioterapia (15 vs 11%). ¹ No se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, a pesar que el ensayo no fue ciego para participantes, tratantes ni evaluadores, además de tener limitaciones en el reporte de resultados, ya que ante la ausencia de sesgo se vería reforzada la conclusión. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente relevante.						

Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado (etapa IIIB o IV), sin tratamiento sistémico previo, con buena función de órganos y en quienes se ha certificado el rearreglo de la kinasa del linfoma anaplásico (ALK+). Puede aplicarse a pacientes con metástasis cerebrales tratadas y estables neurológicamente, lo cual es relevante por la predilección de metástasis a SNC en los pacientes con CPNCP ALK+.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología la sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (20). Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad.

Se seleccionó el punto de corte de mortalidad a 45 meses debido a la disponibilidad de reportes en ese periodo en el ensayo. Sin embargo, ni los resultados en seguimiento menos prolongado, ni otro tipo de análisis relacionado con la sobrevida, lleva a diferencias relevantes en el resultado. Es destacable, respecto a otros resultados reportados por los autores, que crizotinib mejoró la calidad de vida y los síntomas de los pacientes en todas las mediciones efectuadas (Ej. QLQ-C30, QLQ-LC13, etc.). Ésto está en línea con que el aumento de los efectos adversos se produjo exclusivamente por elevación de pruebas hepáticas, lo cual no es perceptible por la mayoría de los pacientes.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe discrepan con las revisiones sistemáticas identificadas (23–25) las cuales presentan una evaluación favorable de crizotinib. Es importante destacar que ninguna de las revisiones toma en consideración el reporte de más largo plazo analizado en este informe, por lo que sólo se basan en la sobrevida libre de progresión.

Dado el no efecto en mortalidad con grado de certeza de la evidencia moderada y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

ERLOTINIB

Pregunta

En personas con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo ¿Se debe usar erlotinib en comparación a quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: personas con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo.

Intervención: erlotinib

Comparación: quimioterapia

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, Efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron 4 ensayos controlados aleatorizados pertinentes (26–29). Ver descripción de la evidencia encontrada en Tabla 10.

Tabla 10. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 30 revisiones sistemáticas (3,5–11,14,15,30–49) que incluyeron 62 ensayos aleatorizados, de los cuales 4 corresponden a la pregunta de interés, los ensayos son: OPTIMAL (26), ENSURE (27), TORCH (28), EURTAC (29) ³ .
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión OPTIMAL (26) Adultos, con cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado confirmado histológicamente, que no hubiesen recibido terapia sistémica previa, con un test positivo para mutación activante de EGFR del tipo delección del exón 19 ó L858R en el exón 21, enfermedad medible por criterios RECIST, ECOG 0-2 y función de órganos adecuada. ENSURE(27) Adultos, con cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado confirmado citológica o histológicamente, sin terapia sistémica previa, con un test positivo para mutación activante de EGFR del tipo delección del exón 19 ó L858R en el exón 21 y ECOG 0-2.

³ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b48fa647aac8358ab2f215>

	TORCH(28) Adultos menores de 70 años, con cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado (IIIB con derrame pleural maligno o adenopatías subraclaviculares o IV) confirmado citológica o histológicamente, sin terapia sistémica previa, enfermedad medible por criterios RECIST, ECOG 0-1 y función de órganos adecuada. La mutación EGFR no fue un criterio de inclusión, y se determinó en 36,2% de los casos. EURTAC (29) Adultos con cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado (IIIB con derrame pleural o IV) que no hubiesen recibido terapia sistémica previa y con un test positivo para mutación activante de EGFR del tipo delección del exón 19 ó L858R en el exón 21. Características basales OPTIMAL Histología adenocarcinoma 87%; Mediana de edad 58 años; 40% hombres; estado funcional ECOG etapas 0 a 1=93%, etapa 2=7%; no fumadores 70%; etapa IIIB 10% y etapa IV 90%; 53% tenía delección del exón 19 y 47% mutación L858R. ENSURE Histología adenocarcinoma 94%; Mediana de edad 57 años; 38% hombres; estado funcional ECOG etapas 0=14%, etapa 1=78%, etapa 2=8%; no fumadores 70%; etapa IIIB 8% y etapa IV 92%; 55% tenía delección del exón 19 y 45% mutación L858R en el exón 21. TORCH Mediana de edad 62 años; 66% hombres; estado funcional ECOG etapas 0=51%, etapa 1=49%; no fumadores 20%; etapa IIIB 11% y etapa IV 89%. EURTAC Histología adenocarcinoma 93%, Mediana de edad 65 años; 30% hombres; estado funcional ECOG etapas 0=32%, etapa 1=53%, etapa 2=15%; no fumadores 70%; etapa IIIB 8% y etapa IV 92%. 66% tenía delección del exón 19 y 34% mutación L858R en el exón 21.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Erlotinib 150 mg diarios, por vía oral hasta progresión de enfermedad o efectos adversos intolerables (26–29). Quimioterapia <i>Gemcitabina/carboplatino</i> (26): Gemcitabina 1000 mg/m² por vía endovenosa en los días 1 y 8, y carboplatino AUC 5 por vía endovenosa en el día 1 del ciclo de 3 semanas, hasta completar 4 ciclos. <i>Gemcitabina/cisplatino</i> (27,28): Gemcitabina 1200 [6] ó 1250 mg/m² (27) por vía endovenosa en los días 1 y 8, y cisplatino endovenoso, 75 (27) ó 80 (28) mg/m² en el día 1 del ciclo de 3 semanas, hasta completar 4 (27) a 6 (28) ciclos. <i>Docetaxel o gemcitabina /cisplatino</i> (29): Cisplatino 75 mg/m² día 1, vía endovenosa, más docetaxel 75 mg/m² en día 1 vía endovenosa o bien gemcitabina 1.250 mg/m² en los días 1 y 8. Pacientes no elegibles para cisplatino podían recibir carboplatino (AUC 6, día 1 vía endovenosa).
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario Sobrevida global (28), supervivencia libre de progresión (26,27,29).

	Desenlaces secundarios Sobrevida global, calidad de vida, respuesta objetiva, duración de la respuesta, calidad de vida, efectos adversos.
Financiamiento de los estudios	Dos ensayos fueron financiados por F. Hoffmann-La Roche Ltd (26,27) y dos ensayos tuvieron financiamiento mixto: National Cancer Institute, Nápoles, con apoyo de Roche) (28) y Spanish Lung Cancer Group, con apoyo de Roche Farma y Hoffmann-La Roche.

Resumen de resultados

Ver Tabla 11 para el resumen de los resultados.

Tabla 11. Resumen de evidencia para erlotinib versus quimioterapia en pacientes con enfermedad con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo.

Pacientes	Cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo.					
Intervención	Erlotinib					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Con quimioterapia	Con erlotinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Mediana seguimiento 24 meses aprox	RR 1,10 (0,93 a 1,31) (4 ensayos/ 580 pacientes) (26–29)	406 por 1000	447 por 1000	41 más (ME: 28 menos a 126 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	No existe diferencia en mortalidad entre erlotinib y quimioterapia
Efectos adversos severos Mediana seguimiento 24 meses aprox	RR 0,52 (0,32 a 0,85) (3 ensayos/ 535 pacientes) (26,27,29)	624 por 1000	324 por 1000	300 menos (ME: 94 a 424 menos)	⊕⊕⊕○ _{1,2,3} Moderada	Erlotinib probablemente se asocia a menos efectos adversos que quimioterapia.
ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).						
*Los riesgos CON quimioterapia están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON erlotinib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).						
** Los efectos adversos más comunes fueron rash con erlotinib, y neutropenia, leucopenia y anemia con quimioterapia.						
¹ No se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo aunque los ensayos no fueron ciegos para participantes ni tratantes, además de limitaciones en el reporte de resultados. Ante la ausencia de sesgo se vería reforzada la conclusión.						
² Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia (I2=84%).						
³ Si bien se trata de un efecto de gran tamaño, se consideró inapropiado subir la certeza de la evidencia, por tratarse de ensayos con riesgo de sesgo serio						

Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer pulmonar no células pequeño avanzado (etapa IIIB o IV)), sin tratamiento sistémico previo, con buena función de órganos, en buen estado funcional, en quienes se ha documentado mutación activante de EGFR. Si bien no fueron excluidos específicamente de los estudios, esta evidencia no se aplica a los pacientes portadores de la mutación activante T790M en el exon 20 del EGFR, que confiere resistencia a los inhibidores de tirosina kinasa de EGFR de primera y segunda generación (Ej. Erlotinib, afatinib) (17), ni tampoco a los portadores de otras mutaciones en las cuales hay mucho menor actividad de los anti EGFR (Ej. Inserciones en exon 20) (18)

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología la sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (20). Se seleccionó el punto de corte de mortalidad a 2 años en base a criterios clínicos, y a la disponibilidad de reportes en ese periodo en los ensayos principales. Sin embargo, ni los resultados en seguimientos menos, ni otro tipo de análisis relacionado con la sobrevida, lleva a diferencias relevantes en el resultado.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que erlotinib sería similar a quimioterapia en el tratamiento de primera línea en cuanto a la sobrevida global, pero con menos efectos adversos (9,30,31,33,34). Las conclusiones de este informe también coinciden con la mayoría de las revisiones que realizan comparaciones múltiples, mediante metanálisis en red, en cuanto a la eficacia similar de los diferentes TKI (30,31), aunque algunas revisiones plantean diferencias menores en el perfil de efectos adversos con los distintos TKI (39).

Dado el no efecto en mortalidad con grado de certeza de la evidencia alta y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

GEFITINIB

Pregunta

En personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada ¿Se debe usar gefitinib en comparación a quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta.

Población: personas con CPNCP localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada.

Intervención: gefitinib

Comparación: quimioterapia

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron 4 ensayos pertinentes aleatorizados (50–53). No se identificaron estudios adicionales no incluidos en revisiones sistemáticas mediante la búsqueda complementaria.

Tabla 12. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 22 revisiones sistemáticas (3,4,7–12,14,15,30,35,36,45,49,54–60) que incluyeron 50 ensayos aleatorizados, de los cuales 5 corresponden a la pregunta de interés, los ensayos: IPASS (50), first-SIGNAL (51), NEJ002 6 (52), WJTOG 3405 (53) y Lou et al 2014 (61), pero éste último no reportó ninguno de los desenlaces de interés. Se identificó un metaanálisis de los mismos autores que aporta información no reportada en las publicaciones originales, en particular el dato de sobrevida global para el subgrupo con mutación activadora de EGFR (30) ⁴ .
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión IPASS Adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado (IIIB o IV), confirmado histológica o citológicamente, con características de adenocarcinoma (incluyendo carcinoma bronquioloalveolar); sin que hubiesen recibido tratamiento previo (primera línea); no fumadores (<100 cigarrillos en su vida) o ex fumadores con baja carga tabáquica (suspendido por al menos hace 15 años y ≤10 paquetes-año); estado funcional ECOG 0-1; función de órganos adecuada; enfermedad medible por RECIST (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>). No consideraron la mutación de EGFR.

⁴ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b48a9337db23a02adbdd3f0>

	Criterios de inclusión first-SIGNAL Adultos con adenocarcinoma pulmonar avanzado (IIIB o IV); sin tratamiento previo; no fumadores; mutación activante de EGFR mediante un test de PCR en tiempo real cuantitativo, alelo-específico y estandarizado; estado funcional ECOG 0-2; función de órganos adecuada. Criterios de inclusión NEJ002 Adultos menores de 75 años con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, con un test positivo para mutación activante de EGFR (excepto T790M) y que no hubiesen recibido quimioterapia previa. Criterios de inclusión WJTOG 3405 Adultos menores de 75 años, con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, confirmado histológica o citológicamente, con un test positivo para mutación activante de EGFR del tipo delección del exón 19 ó L858R en el exón 21, que no hubiesen recibido quimioterapia previa, ECOG 0-1 y función de órganos adecuada. Criterios de inclusión Lou et al 2014 Adultos con adenocarcinoma pulmonar, no fumadores, que no hubiesen recibido quimioterapia previa; no consideraron la mutación de EGFR. Características basales IPASS Mediana de edad 57 años; 11% hombres; estado funcional medido por WHO performance status, 26% etapa 0, 63% etapa 1, 11% etapa 2; no fumadores 93%; etapa IIIB con derrame pleural 25% y etapa IV 75%; 49% el estado de la mutación EGFR solo estuvo disponible en 35,9% de los pacientes, de los cuales 54% tenía delección del exón 19 y 42% mutación L858R (No fue criterio de inclusión). Características basales first-SIGNAL Mediana de edad 57 años; 21% hombres; estado funcional medido por ECOG, 23% etapa 0, 67% etapa 1, 10% etapa 2; etapa IIIB 10% y etapa IV 90%. El estado de la mutación EGFR no fue criterios de inclusión de este ensayo. Sin embargo, en 96 pacientes se conocía el estado de la mutación EGFR, siendo positiva en 42 (solo se incluyó el análisis de estos pacientes en el presente informe). Características basales NEJ002 Adenocarcinoma 93%; Mediana de edad 63 años; 36% hombres; estado funcional medido por ECOG, 48% etapa 0, 50% etapa 1, 2% etapa 2; etapa IIIB 15% y etapa IV 75%, recaída postoperatoria 10%; el tipo de mutación fue delección del exón 19 en 50% y mutación L858R en 43%. Características basales WJTOG 3405 Adenocarcinoma 84%; Mediana de edad 64 años; 27% hombres; estado funcional WHO, 65% etapa 0, 35% etapa 1; etapa IIIB 11% y etapa IV 47%, recaída postoperatoria 42%; el tipo de mutación fue delección del exón 19 en 52% y mutación L858R en 48%. Características basales Lou et al 2014 Rango de edad 34 a 76 años; 17% hombres. El resto de las características no fue reportado.
--	---

Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Gefitinib 250 mg diarios, por vía oral hasta progresión de la enfermedad (50–53,61) Quimioterapia <i>Paclitaxel/carboplatino</i> (50,52,61) Paclitaxel 200 mg/m² vía endovenosa, seguido por carboplatino, AUC 5–6, vía endovenosa, en ciclos cada 21 días. <i>Gemcitabina/cisplatino</i> (51): Gemcitabina 1.250 mg en infusión endovenosa, en los días 1 y 8 más cisplatino 75 mg/m² en el día 1. Los ciclos de quimioterapia se repitieron cada 3 semanas, hasta alcanzar un máximo de nueve ciclos. <i>Docetaxel/cisplatino</i> (53): Docetaxel 60 mg/m² vía endovenosa,, seguido de cisplatino 80 mg/m², vía endovenosa, ciclos cada 21 días, por 3 a 6 ciclos.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario Sobrevida global (51), Sobrevida libre de progresión (50,52,53,61) Desenlaces secundarios Sobrevida global, calidad de vida, respuesta objetiva, reducción de síntomas, efectos adversos.
Financiamiento de los estudios	El estudio IPASS fue financiado por AstraZeneca (50), el estudio first-SIGNAL contó con la colaboración de AstraZeneca (51), el estudio NEJ002 6 no contó con financiamiento de la industria (52), el estudio WJTOG 3405 era sin fines de lucro, pero que recibió donaciones no restrictivas de varias farmacéuticas (53) y en un ensayo Lou et al 2014 no informa (61).

Resumen de resultados

Tabla 13. Resumen de evidencia gefitinib versus quimioterapia en pacientes con cáncer pulmonar avanzado

Pacientes	Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del gen EGFR, sin tratamiento previo.					
Intervención	Gefitinib					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Con quimioterapia	Con gefitinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Mediana seguimiento 30 meses aprox.	RR 1,08 (0,97 a 1,20) (4 ensayos/ 730 pacientes) (50–53)	616 por 1000	665 por 1000	49 más (ME: 18 menos a 123 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	No existe diferencia en mortalidad entre gefitinib y quimioterapia
Efectos adversos severos** Mediana seguimiento 30 meses aprox.	RR 0,48 (0,42 a 0,56) (3 ensayos/ 1732 pacientes) (50–52)	636 por 1000	305 por 1000	331 menos (ME: 280 a 369 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Gefitinib probablemente se asocia a menos efectos adversos que quimioterapia.
ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos CON quimioterapia están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON gefitinib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Los efectos adversos severos más comunes fueron rash, acné, diarrea y elevación de transaminasas en el grupo gefitinib, y náuseas y vómitos, y efectos hematológicos en el grupo quimioterapia. ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que los ensayos no fueron ciegos para participantes ni tratantes, y en algunos casos para evaluadores, además de limitaciones en el reporte de resultados y pérdidas de seguimiento. No se disminuyó por este factor en el desenlace mortalidad, ya que ante la ausencia de sesgo se vería reforzada la conclusión. ² Si bien se trata de un efecto de gran tamaño, se consideró inapropiado subir la certeza de la evidencia, por tratarse de ensayos con riesgo de sesgo serio.						

Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado (etapa IIIB o IV), sin tratamiento sistémico previo, con buena función de órganos, en buen estado funcional, y en quienes se ha certificado mutación activante de EGFR. Si bien no fueron excluidos específicamente de los estudios, esta evidencia no se aplica a los pacientes portadores de la mutación activante T790M en el exón 20 del EGFR, que confiere resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR de primera y segunda generación (por ejemplo, gefitinib, afatinib) (18), ni tampoco a los portadores de otras mutaciones en las cuales hay mucho menor actividad de los anti EGFR (Ej. inserciones en exón 20) (20).

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología, la sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (18). Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad.

Se seleccionó el punto de corte de mortalidad a 2 años en base a criterios clínicos. Sin embargo, ni los resultados en seguimientos menos o más prolongados, ni otro tipo de análisis relacionado con la sobrevida, lleva a diferencias relevantes en el resultado.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a que gefitinib sería similar a quimioterapia en el tratamiento de primera línea en cuanto a sobrevida global, pero con menores efectos adversos (8,9). Sin embargo, es importante enfatizar que ninguna revisión sistemática entrega una estimación de mortalidad global del subgrupo de pacientes con mutaciones activadoras de EGFR que se base en una proporción sustantiva de los ensayos presentados en este informe. Por ejemplo, la revisión Cochrane de 2018 sólo presenta datos de sobrevida basados en dos ensayos para este subgrupo (275 pacientes vs 730 en este informe) (57).

Las conclusiones de este informe también coinciden con la mayoría de las revisiones que realizan comparaciones múltiples, mediante metanálisis en red, en cuanto a la eficacia similar de los diferentes TKI (3,4) aunque podría existir mayor eficacia de otros TKI (erlotinib, afatinib) según una revisión (7).

Dado el no efecto en mortalidad con grado de certeza de la evidencia alta y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

PEMBROLIZUMAB

Pregunta

En personas con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, progresando tras primera línea de tratamiento ¿Se debe usar pembrolizumab en comparación a quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, progresando tras primera línea de tratamiento.

Intervención: pembrolizumab

Comparación: quimioterapia

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó 1 ensayo aleatorizado pertinente.

Tabla 14. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Encontramos seis revisiones sistemáticas (62), (63), (64), (65), (66), (67) que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado Keynote 010 (68) ⁵ .
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes adultos portadores de Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPNCP) avanzado, con progresión medida por RECIST después de dos o más ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino (como asimismo un inhibidor de tirosina kinasa adecuado para aquellos con mutaciones de EGFR o rearrreglo de ALK). Debían tener enfermedad medible, ECOG 0-1, una muestra de tumor para análisis, y expresión de PD-L1 en al menos 1% de las células tumorales. Excluyeron pacientes ya tratados con terapia anti PD-1 ó con docetaxel, metástasis cerebrales o meningitis carcinomatosa conocida y enfermedad autoinmune activa que requiriera tratamiento con esteroides sistémicos.

⁵ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/59e86cde6ec0d6096054f299>

Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Intervención: Pembrolizumab 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas o bien pembrolizumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas. Comparación: Docetaxel 75 mg/m ² por vía intravenosa cada 3 semanas. El tratamiento se mantenía por 24 meses o hasta progresión, efectos tóxicos intolerables, decisión del tratante, retiro de consentimiento, u otras razones.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario: Sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Desenlaces secundarios: Seguridad, tasa de respuesta, duración de la respuesta.
Financiamiento de los estudios	El estudio fue financiado por Merck & Co.

Resumen de resultados

Tabla 15. Resumen de evidencia de pembrolizumab en comparación a quimioterapia para pacientes con cáncer de pulmón avanzado

Pacientes	Cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado, progresando tras primera línea de tratamiento					
Intervención	Pembrolizumab					
Comparación	Quimioterapia (Docetaxel)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Pembrolizumab	CON Pembrolizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (Mediana seguimiento 13 meses)	RR 0,84 (0,75 a 0,95) (1 ensayo/ 1033 pacientes) (68)	563 por 1000	473 por 1000	90 pacientes menos (ME: 141 a 28 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab disminuye la mortalidad en comparación con quimioterapia
Eventos adversos ** (Grado 3 ó superior)	RR 0,41 (0,32 a 0,52) (1 ensayo/ 991 pacientes) (68)	353 por 1000	145 por 1000	208 pacientes menos (ME: 240 a 169 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab disminuye los efectos adversos en comparación con quimioterapia.
ME: Margen de error (IC 95%: Intervalo de confianza del 95%). RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos SIN pembrolizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON pembrolizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Los efectos adversos severos más comunes fueron fatiga y anemia en el grupo pembrolizumab, y fatiga, diarrea, astenia y anemia en el grupo de quimioterapia.						

Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Estos resultados se aplican a pacientes con CPNCP avanzado, independiente de su histología (escamoso o no escamoso), con al menos 1% de expresión de PDL1 en las células tumorales, progresando tras la primera línea de tratamiento con quimioterapia (más un inhibidor de tirosina kinasa adecuado, si tienen alteraciones moleculares tratables), en buen estado funcional (ECOG 0-1), sin compromiso demostrado del sistema nervioso central. No se aplican a pacientes sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica, ni a pacientes ya tratados con inmunoterapia. Si bien un porcentaje pequeño de los pacientes tenía mutaciones de EGFR (cerca del 10%), podrían aplicarse estos resultados para ellos; asimismo, si bien no queda claro si reclutaron o no pacientes con rearreglo de ALK (no era criterio de exclusión, pero no aparecen en la tabla de características de los pacientes incluidos), parece razonable extrapolar estos resultados también a ese grupo de pacientes.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Pembrolizumab, en sus dos esquemas de administración, disminuyó la mortalidad, lo cual es un aporte en este grupo de pacientes de mal pronóstico. Muy importante, la intervención se asoció a una disminución de los efectos adversos, lo cual se explica por la mejor tolerancia que, en general, existe para la inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales al compararla con la quimioterapia citotóxica: la primera produce principalmente fenómenos autoinmunes (Ej. hipotiroidismo, neumonitis, etc.), mientras que la segunda tiene reconocidos efectos en distintos sistemas (Ej. fatiga, toxicidad digestiva, hematológica, neurológica, etc.).

10.b. Seguridad de los tratamientos

AFATINIB

Tabla 16. Resumen de las reacciones adversas por categoría de frecuencia.

Grupo sistémico	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Infecciones e infestaciones				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida del apetito	Deshidratación Hipocaliemia		
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia		
Trastornos oculares		Conjuntivitis; Ojo seco	Queratitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; Estomatitis ² ; Náuseas; Vómitos	Dispepsia Queilitis	Pancreatitis	
Trastornos hepato biliares		Aumento de la Alanina aminotransferasa; Aumento de la aspartato aminotransferasa		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ³ ; Dermatitis acneiforme ⁴ ; Prurito ⁵ ; Piel seca ⁶	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar; Trastornos ungueales ⁸		Síndrome de Stevens-Johnson ⁷ ; Necrólisis Epidérmica tóxica ⁷
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal/fallo renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia		
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso		

1 Incluye paroniquia, infección ungueal, infección del lecho ungueal.

2 Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión mucosa, ulceración de la mucosa.

3 Incluye un grupo de términos preferentes para exantema.

4 Incluye acné, acné pustuloso, dermatitis acneiforme.

5 Incluye prurito, prurito generalizado.

6 Incluye piel seca, piel agrietada.

7 Basado en la experiencia poscomercialización.

8 Incluye trastorno ungueal, onicólisis, toxicidad ungueal, onicoclasia, uña encarnada, piqueteado ungueal, onicomadesis, decoloración ungueal, distrofia ungueal, crestas en las uñas y onicogrifosis.

El ISP notifica 4 reacciones adversas a afatinib en el periodo entre enero 2016 a junio 2017, de las cuales ninguna es evaluada de alta gravedad (muerte y embolismo pulmonar). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

CRIZOTINIB

Tabla 17. Resumen de las reacciones adversas por categoría de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a (22%); Anemia ^b (15%); Leucopenia ^c (15%);		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (30%)	Hipofosfatemia (6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^d (25%); Disgeusia (21%)		
Trastornos oculares	Trastornos de la visión ^e (63%)		
Trastornos cardiacos	Mareo ^f (26%); Bradicardia ^g (13%)	Insuficiencia cardiaca ^h (1%); Prolongación del Intervalo electrocardiográfico QT (4%); Síncope (3%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar intersticial ⁱ (3%)	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos (51%); Diarrea (54%); Náuseas (57%); Estreñimiento (43%); Dolor abdominal ^j (21%)	Esofagitis ^k (2%); Dispepsia (8%)	Perforación gastrointestinal ^l (< 1%)
Trastornos hepatobiliares	Elevación de las transaminasas ^m (32%)	Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea (7%)	Insuficiencia hepática (< 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (13%)		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ⁿ (3%); Aumento de la creatinina en sangre ^o (8%)	Insuficiencia renal aguda (< 1%); Insuficiencia renal (< 1%)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema ^p (47%); Cansancio (30%)		
Exploraciones complementarias		Disminución de la testosterona en sangre ^q (2%)	
Los términos que representan el mismo concepto o afección médica se agrupan y presentan como una única reacción adversa medicamentosa en la tabla 3. Los términos presentados en el estudio hasta la fecha de corte de datos y que contribuyen a la reacción adversa medicamentosa pertinente se indican entre paréntesis, como se indica más abajo. a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos). b. Anemia (anemia, hemoglobina disminuida, anemia hipocrómica). c. Leucopenia (leucopenia, recuento disminuido de leucocitos). d. Neuropatía, (sensación de ardor, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, pérdida de fuerza muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensorimotora periférica, neuropatía sensitivo periférica, parálisis del nervio peroneo, polineuropatía, alteración sensitiva, sensación de ardor en piel). e. Trastornos de la visión (diplopia, visión con efecto de halo, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, claridad visual, alteración de la visión, perseveración visual, moscas volantes). f. Mareo (alteración del equilibrio, mareo, mareo postural, presíncope). g. Bradicardia (bradicardia, frecuencia cardíaca disminuida, bradicardia sinusal). h. Insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia ventricular izquierda, edema pulmonar). En los estudios clínicos (n=1.722), 19 (1,1%) pacientes en tratamiento con crizotinib presentaron algún grado de insuficiencia cardíaca, 8 (0,5%) pacientes presentaron grado 3 ó 4, y en 3 (0,2%) pacientes el desenlace fue mortal. i. Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis). j. Dolor abdominal (molestia abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor a la palpación abdominal). k. Esofagitis (esofagitis, úlcera esofágica). l. Perforación gastrointestinal (perforación gastrointestinal, perforación intestinal, perforación del intestino grueso). m. Elevación de las transaminasas (aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, gamma glutamiltransferasa elevada, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba anormal de función hepática, transaminasas elevadas). n. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia de quiste renal, infección de un quiste renal). o. Aumento de la creatinina en sangre (aumento de la creatinina en sangre, disminución del aclaramiento renal de la creatinina). p. Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital). q. Disminución de la testosterona en sangre (disminución de la testosterona en sangre, hipogonadismo, hipogonadismo secundario).			

El ISP notifica 5 reacciones adversas a crizotinib en el periodo entre enero 2016 a junio 2017, de las cuales una resultó en muerte, las notificaciones restantes no fueron consideradas de alta gravedad (muerte y embolismo pulmonar). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

ERLOTINIB

Tabla 18. Resumen de las reacciones adversas por categoría de frecuencia.

Sistema Corporal	Muy Frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Trastornos oculares		Queratitis; Conjuntivitis ¹	Cambios en las pestañas ²		Perforación de la córnea; Ulceración de la córnea; Uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ³		
Trastornos gastro-intestinales	Diarrea ⁷	Hemorragias gastro-intestinales ^{4, 7}	Perforación gastro-intestinal ⁷		
Trastornos hepatobiliares	Anormalidades en el test de función hepática ⁵			Fallo hepático ⁶	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia; Piel seca ¹ ; Paroniquia; Foliculitis; Acné/ Dermatitis acneiforme; Grietas en la piel	Hirsutismo; Cambios en las cejas; Uñas quebradizas y sueltas; Reacciones cutáneas leves como hiperpigmentación	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	Síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ⁷
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal ¹	Nefritis ¹ ; Proteinuria ¹		
¹ En el ensayo clínico PA.3 ² Incluyendo crecimiento hacia el interior de las pestañas, crecimiento, y engrosamiento excesivo de las pestañas. ³ Incluye fallecimientos, en pacientes que recibieron erlotinib para el tratamiento de CPNM u otros tumores sólidos avanzados. Se ha observado una incidencia alta en pacientes en Japón. ⁴ En ensayos clínicos algunos casos se asociaron a la administración concomitante de warfarina y algunos a la administración concomitante de AINES. ⁵ Incluyendo niveles incrementados de alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina. Estos fueron muy frecuentes en el ensayo clínico PA.3 y frecuentes en el ensayo clínico BR.21. Los casos fueron principalmente de gravedad media o moderada, de naturaleza transitoria o asociadas a metástasis hepáticas. ⁶ Incluye fallecimientos. Entre los factores de confusión se ha incluido la existencia previa de enfermedad hepática o la medicación concomitante hepatotóxica. ⁷ Incluye fallecimientos.					

El ISP notifica 5 reacciones adversas a erlotinib en el periodo entre enero 2016 a junio 2017, de las cuales una resultó en muerte, las notificaciones restantes no fueron consideradas de alta gravedad (muerte y embolismo pulmonar). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

GEFITINIB

Tabla 19. Resumen de las reacciones adversas por categoría de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular*, principalmente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3%), a menudo grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
		Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2).
		Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1).
		Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
		Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Pancreatitis.
		Perforación gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas.
	Frecuentes	Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.
		Elevaciones de la bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.
	Poco frecuentes	Hepatitis.**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces con picor y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas.
		Alopecia.
		Reacciones alérgicas (1,1%), incluyendo angioedema y urticaria.
	Raras	Afecciones bullosas incluyendo necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.
		Vasculitis cutánea.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre.
		Proteinuria.
		Cistitis.
	Raras	Cistitis hemorrágica.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.
<i>La frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con valores anormales de laboratorio se basa en</i>		

pacientes con un cambio en los parámetros relevantes de laboratorio de 2 ó más grados de los CTC respecto al valor basal.
**Esta reacción adversa puede ocurrir asociada a otras condiciones de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observadas con gefitinib.*
***Incluye notificaciones aisladas de fallo hepático que en algunos casos fueron mortales.*

El ISP no reporta reacciones adversas a gefitinib para el periodo 2015 a junio 2017.

PEMBROLIZUMAB

Tabla 20. Resumen de las reacciones adversas por categoría de frecuencia.

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, eosinofilia
Raras	Púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Reacción asociada a perfusión ^a
Raras	Sarcoidosis
Frecuencia no conocida	Rechazo de trasplantes de órganos sólidos
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Hipertiroidismo, hipotiroidismo ^b
Poco frecuentes	Hipofisitis ^c , insuficiencia suprarrenal, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Apetito disminuido
Poco frecuentes	Diabetes mellitus tipo 1 ^d , hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareo, disgeusia
Poco frecuentes	Epilepsia, letargia, neuropatía periférica
Raras	Síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Uveítis ^e , ojo seco
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Miocarditis
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Neumonitis ^f , disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Colitis ^g , vómitos, dolor abdominal ^h , estreñimiento, boca seca

Poco frecuentes	Pancreatitis ^l
Raras	Perforación de intestino delgado
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Hepatitis ^l
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción ^k , prurito ^l
Frecuentes	Reacciones cutáneas graves ^m , vitíligo ⁿ , piel seca, eritema
Poco frecuentes	Queratosis liquenoide ^o , psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis, acneiforme, eczema, cambios de color del pelo, pápula.
Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, miositis ^p , dolor musculoesquelético ^q , artritis ^r , dolor en una extremidad
Poco frecuentes	Tenosinovitis ^s
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Nefritis ^t
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga
Frecuentes	Astenia, edema ^u , pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofrío
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinina elevada en sangre
Poco frecuentes	bilirrubina elevada en sangre, amilasa elevada, hipercalcemia
<i>* Los siguientes términos representan a un grupo de eventos relacionados que describen a una enfermedad más que a un evento aislado.</i> <i>a. Reacción asociada a perfusión (hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, hipersensibilidad y síndrome de liberación de citocina)</i> <i>b. Hipotiroidismo (mixedema)</i> <i>c. Hipofisitis (hipopituitarismo)</i> <i>d. Diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidosis diabética)</i> <i>e. Uveítis (iritis e iridociclitis)</i> <i>f. Neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial)</i> <i>g. Colitis (colitis microscópica y enterocolitis)</i> <i>h. Dolor abdominal (molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen)</i> <i>i. Pancreatitis (pancreatitis autoinmune y pancreatitis aguda)</i> <i>j. Hepatitis (hepatitis autoinmunitaria y lesión hepática inducida por fármacos)</i> <i>k. Erupción (erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular y erupción genital)</i> <i>l. Prurito (urticaria, urticaria papular, prurito generalizado y prurito genital)</i> <i>m. Reacciones cutáneas graves (dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, erupción exfoliativa, penfigoide y las siguientes reacciones de Grado ≥ 3: prurito, erupción, erupción generalizada y erupción maculopapular, dermatitis psoriasiforme, prurito generalizado)</i> <i>n. Vitíligo (despigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel e hipopigmentación del párpado)</i> <i>o. Queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso)</i> <i>p. Miositis (mialgia, miopatía, polimialgia reumática y rabdomiolisis)</i> <i>q. Dolor musculoesquelético (molestia musculoesquelética, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y torticolis)</i> <i>r. Artritis (hinchazón articular, poliartritis y derrame articular)</i> <i>s. Tenosinovitis (tendinitis, sinovitis y dolor tendinoso)</i> <i>t. Nefritis (nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial y fallo renal o fallo renal agudo con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico)</i> <i>u. Edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquido, retención de líquidos, edema palpebral y edema de labio, edema de cara, edema localizado y edema periorbital)</i>	

El ISP notifica 16 reacciones adversas a pembrolizumab en el periodo entre 2015 a junio 2017, de las cuales una es evaluada de alta gravedad, embolismo pulmonar. (Muerte y embolismo pulmonar). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente pembrolizumab para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico.

Para afatinib, crizotinib, erlotinib y gefitinib no fue evaluada esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, ya que no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Debido a la incertidumbre que puede generar utilizar los resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos (variación en: tasas de descuento, horizonte temporal, recursos utilizados, costos, comparador clínico relevante etc.), se decide priorizar los estudios locales y reportar los resultados de la evaluación económica realizada en Chile que adaptan modelos económicos al contexto local de acuerdo a lo expresado en la “Guía Metodológica Para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile”(69) y lo expuesto en la norma técnica.

En este caso en particular, se cuenta con una evaluación económica realizada por la Pontificia Universidad Católica de Chile que compara Pembrolizumab con terapia estándar en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio IV, que no presentan la mutación EGFR o ALK y que no hayan recibido tratamiento previo. Además, los pacientes deben presentar un ECOG 0-1, al menos 1 lesión identificada de acuerdo a RECIST, esperanza de vida de al menos 3 meses y presencia de PDL1 mayor al 50%. En esta evaluación se adaptó un modelo de decisión Markov al contexto chileno que determina la costo-efectividad del tratamiento desde la perspectiva del pagador de salud público.

PEMBROLIZUMAB

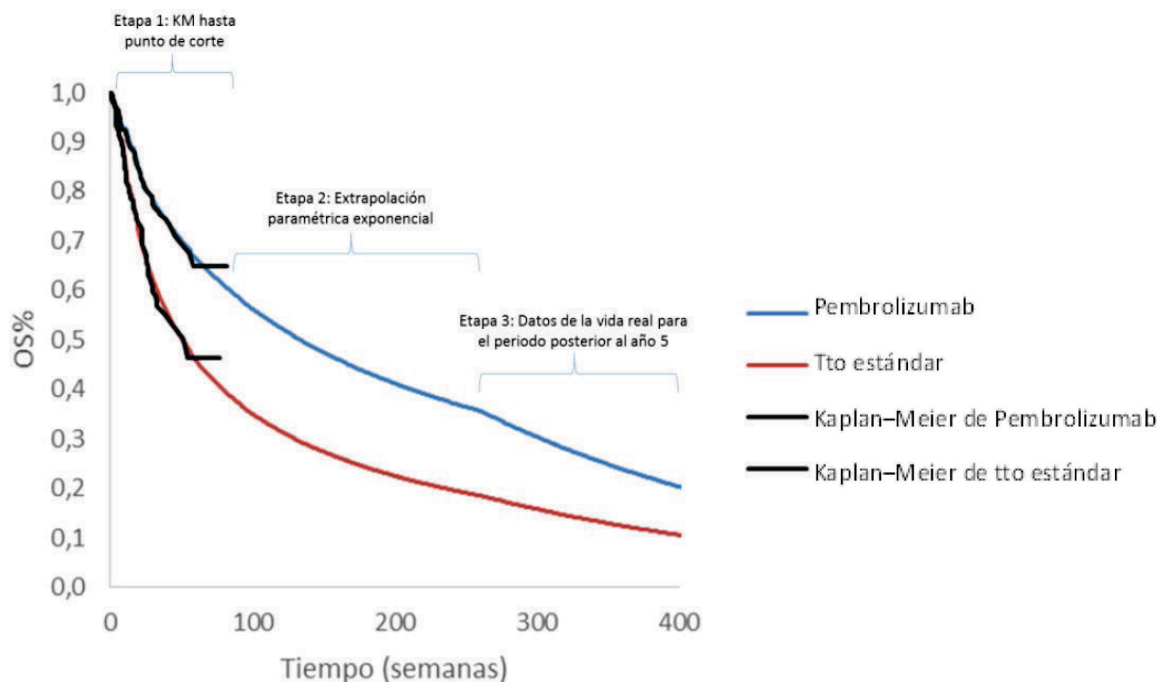
Modelo de decisión

El modelo de decisión fue construido a partir de las curvas sobrevida libre de progresión y sobrevida total, obtenidas de los datos individuales de pacientes del ensayo clínico KN-024 (70). Con el fin de capturar costos y beneficios más allá del periodo de seguimiento del ensayo clínico, se utilizaron modelos paramétricos que permiten extrapolar los resultados.

De acuerdo a los criterios estadísticos de información de Akaike (AIC) y Bayesiano (BIC), las distribuciones que mejor ajustaron los datos del estudio para Pembrolizumab fueron la distribución de Weibull seguida de la Gamma generalizada. Asimismo, para el tratamiento estándar, las que mejor ajustaron fueron la distribución Gamma generalizada y la Exponencial.

Un aspecto fundamental del modelamiento de este problema de salud en particular, tiene que ver con la incertidumbre estructural que se origina, debido a que los datos de seguimiento son aún muy recientes, especialmente en relación a la sobrevida global. De acuerdo a lo reportado en el estudio, la mediana de sobrevida aún no se alcanzaba al momento del análisis alcanzándose un total de 108 muertes, 44 en el brazo de Pembrolizumab y 64 en el brazo de tratamiento estándar. Adicionalmente, existe un evidente efecto confundente debido al cross-over de pacientes inicialmente tratados con tratamiento estándar que luego fueron tratados con Pembrolizumab. Cabe destacar que, de acuerdo al diseño del estudio, los pacientes del brazo control elegibles para ser tratados con la intervención, debían discontinuar la quimioterapia únicamente por progresión de la enfermedad. Además, debían presentar un ECOG de 0-1 y una esperanza de vida de al menos 1 mes al momento de la progresión. El cross-over observado en el estudio impacta positivamente la sobrevida global de los pacientes que recibieron inicialmente SoC obteniéndose un HR sesgado de 0.60 (95% CI 0.41 - 0.89, $p=0.005$). Para ajustar por este hecho, se utiliza el HR ajustado por cross-over, utilizando el método en dos etapas (two-stage approach) propuesto por Latimer (71). Esta metodología fue considerada apropiada por el equipo evaluador de la agencia NICE (72). El HR ajustado disminuyó a 0.50 (IC 95% 0.34 - 0.76) revelándose significancia estadística.

De acuerdo a los análisis estadísticos y de inspección visual de los ajustes de las curvas de distribución, se definió que para el escenario base de Pembrolizumab, la extrapolación de los datos se realizó con la distribución Weibull, y la Log-logistic se utilizó para un segundo escenario de análisis. En tanto para el tratamiento estándar, el escenario base será realizado con la distribución Exponencial, dado que posee el mejor ajuste. Además, este escenario corresponde al más conservador dentro de las opciones presentes. Por otro lado, se utilizó la distribución Gamma generalizada como escenario de análisis alternativo, de acuerdo a sus AIC, BIC y a la inspección visual.

Ilustración 1. Efectividad de los tratamientos en estudio.**Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento es otro aspecto a definir en el modelo ya que es determinante del costo total esperado. El modelo representa los eventos observados en el ensayo clínico KN 024, donde los pacientes podían discontinuar debido a eventos adversos o falla al tratamiento (progresión). Cabe destacar que algunos pacientes permanecieron en tratamiento con la intervención a pesar de haberse establecido la progresión. Por el contrario, algunos pacientes que recibieron SoC discontinuaron el tratamiento antes de progresar y no necesariamente debido a toxicidad. Para dar cuenta de esto, el modelo considera en su análisis, sólo para efectos del costo esperado asociado al tratamiento, el tiempo en tratamiento (TOT) de ambas alternativas. En relación a la duración del tratamiento hay dos puntos que resaltar: (i) el ensayo clínico establece una duración fija del tratamiento de dos años; y (ii) la aprobación otorgada por la autoridad sanitaria, establece que el tratamiento debe continuar hasta la progresión o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (73). Esto último, se sustenta en el argumento que sería poco probable la discontinuación ante una respuesta positiva reflejada en la no progresión de la enfermedad y una adecuada tolerancia al tratamiento. Además, vale la pena destacar que la incertidumbre, en

relación a la duración del tratamiento, es importante debido a que el seguimiento de los pacientes disponible en el KN-024 no alcanza los dos años de tratamiento. El escenario base asume dos años de duración del tratamiento y se presentará como escenario la duración hasta la progresión.

Costos

Se utilizaron diferentes fuentes de información para la identificación del uso de recursos de cada estado de salud que representa la historia natural de la enfermedad. Las principales fuentes fueron la Guía para el tratamiento del CPCNP metastásico de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO) (74), las canastas valoradas de prestaciones del estudio de verificación de costo (75) y asesoría de experto.

Los costos fueron organizados en 4 posibles categorías: (i) eventos adversos, (ii) seguimiento, (iii) tratamiento farmacológico y administración y, (iv) confirmación diagnóstica con el biomarcador. Sólo se consideraron eventos adversos cuyo grado de toxicidad sea de 3 – 5 y sólo aquellos para los que se define un tratamiento médico a ser financiado por el sistema de salud. La canasta de cuidados paliativos (BSC), se construyó en base a la guía clínica de Manejo del dolor y cuidados paliativos por cáncer avanzado (76). Las principales fuentes utilizadas para la valoración de las prestaciones fueron el EVC 2013, los aranceles FONASA para la Modalidad de Atención Institucional (MAI) 2017 y Modalidad de libre elección (MLE). El precio de los fármacos se obtuvo vía MercadoPúblico (77) o bien fueron solicitados a la CENABAST quienes proporcionaron el precio promedio de las licitaciones realizadas por el sector público correspondientes al año 2016. En aquellos casos en los que no había compras de CENABAST, el precio corresponde al precio de lista publicado por cada proveedor.

Utilidades

La calidad de vida modelada en esta evaluación económica, proviene de lo reportado por los pacientes enrolados en el estudio KN-024. Ésta fue originalmente medida a través del cuestionario EQ-5D y valorada utilizando la tarifa inglesa. No se dispone de los datos primarios como para realizar la valoración utilizando la tarifa chilena. Aun cuando se considera adecuado modelar utilizando las preferencias de población inglesa, ésta se debe evaluar críticamente, debido al riesgo de una sobreestimación de la calidad debido a que los cuestionarios fueron realizados en etapas tempranas de la transición a los estadios. Este hecho fue discutido y considerado en el reporte de evaluación de tecnología sanitaria del NICE en Inglaterra y PBAC en Australia.

Perspectiva y tiempo horizonte

El estudio se llevó a cabo desde la perspectiva del Sistema de Salud Público de Chile. Es decir, sólo costos directos atingentes al sistema de salud público fueron medidos. Se asumió un tiempo horizonte de 10 años desde el diagnóstico de CPCNP. Cabe destacar que el modelo es flexible y permite modelar un tiempo horizonte de por vida, sin embargo, se consideró adecuado y consistente desde la perspectiva de los expertos, evaluar un tiempo horizonte de 10 años.

Resultados

	Tratamiento estándar	Pembrolizumab	Incremental Pembrolizumab vs tratamiento estándar
▪ Años de vida (AVG)	1,35	1,80	0,45
Tiempo esperado en estado libre de progresión (meses)	6,57	11,83	5,26
Tiempo esperado en estado progresado (meses)	9,59	9,71	0,12
▪ QALYs	0,99	1,35	0,36
▪ Costos	\$5.072.062	\$34.690.481	\$29.618.418
Costos test PD-L1	\$0	\$497.952	\$497.952
Costos Fármacos	\$1.619.803	\$28.809.423	\$27.189.620
Costos pre-medicación	\$10.576	\$7.377	-\$3.199
Costos de administración del fármaco	\$284.445	\$410.621	\$126.176
Costos por manejo de la enfermedad	\$2.588.583	\$3.775.949	\$1.187.366
Costos relacionados a tratamientos post-discontinuación	\$431.656	\$1.068.301	\$636.644
Costos cuidados paliativos	\$49.420	\$48.040	-\$1.380
Costos eventos adversos	\$87.579	\$72.819	-\$14.760
▪ ICER			
Costo por AVG			\$65.997.683
Costo por QALY			\$82.090.169

AVG: año de vida ganado; QALY: Años de vida ajustados por calidad.

Los resultados de este estudio muestran que Pembrolizumab es más costoso y se asocia a mayor número de QALYs en comparación a tratamiento estándar, resultando en una razón incremental de costo efectividad mayor al umbral sugerido en Chile de 1 PIB per cápita. El principal factor que explica este resultado, es la gran diferencia en términos del costo total esperado que está determinado por el alto precio de Pembrolizumab al compararlo con el tratamiento estándar.

Pembrolizumab no es una alternativa costo-efectiva al precio evaluado, respecto a la terapia estándar (quimioterapia asociada a platino) para el sistema de salud público chileno. La implementación de una estrategia de negociación de precio podría favorecer el perfil de costo efectividad. Ésto se debe principalmente al favorable perfil de eficacia que se traduce en una ganancia en términos de años de vida y calidad de vida relacionada con la salud.

Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

PEMBROLIZUMAB

Reino Unido, NICE: Cuenta con 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias (78,79), de los cuales solo uno aplica a la población estudiada. En este informe, pembrolizumab, fue recomendado como una opción para tratar a pacientes CPNCP localmente avanzados o metastásicos, PD-L1, que a lo menos hayan tenido una quimioterapia (y, en el caso de EGFR+ y ALK+, un tratamiento con TKI), solo si pembrolizumab es detenido a los 2 años de tratamiento ininterrumpido y no se documenta progreso de la enfermedad, además que el laboratorio debe entregarlo con un descuento a través del acuerdo de acceso de pacientes (80).

Canadá, CADTH: recomiendan reembolso de pembrolizumab condicionado a una mejora sustancial de la costo-efectividad. El financiamiento es para tratar a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o sin tratamiento previo, que expresen PD-L1 TPS>50%, según sea determinado por un test validado y quienes no presentan EGFR+ ni ALK+. Los pacientes con enfermedad avanzada (etapa IIIB), debiesen ser elegibles si es que no tienen opción de quimioterapia, además debiese ser para pacientes con un buen desempeño.

Australia, PBAC-PBS: estudiaron la inclusión a su listado en 4 oportunidades, en dos oportunidades fue rechazada. En esta última oportunidad (2018), la decisión fue aplazada.

Brasil, Anvisa: no se encuentra cubierto por el SUS.

Uruguay, Fondo Nacional de Recursos: no se encuentra cubierto por el Fondo Nacional de Recursos.

Colombia, IETS: no se encuentra cubierto por el sistema de salud colombiano.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales, pero no se encontraron, sin embargo, de la lectura de los informes de Reino Unido y Canadá, se desprende que habría algún tipo de acuerdo para disminuir el precio del tratamiento.

En el ámbito nacional, el proveedor de pembrolizumab, presento una oferta que incluye un descuento en el precio del medicamento, un descuento por cantidad de unidades compradas y la inclusión del test necesario para pesquisar a los pacientes PD-L1.

Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para pembrolizumab (Keytruda®) 100mg.

En el cálculo del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. En el caso de pembrolizumab 100mg, se ocupó el promedio de los precios de Brasil, Colombia y México. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649,9 \$/dólar).

Por último, el precio de la oferta entregada por el proveedor se utilizó la cotización recibida a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

A continuación, en la Tabla 21 se muestra un resumen de los precios utilizados para el cálculo del precio máximo industrial.

Tabla 21. Precio Máximo Industrial del tratamiento evaluado

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Pembrolizumab 100mg, vial	\$2.643.334	\$2.242.155	\$1.987.179	\$1.987.179

Costo por paciente

Se consideró la posología recomendada por la EMA para la segunda línea de tratamiento que es de 2mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas y que el tratamiento se

entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (según la estimación del NICE basada en el estudio KEYNOTE-010, la duración promedio del tratamiento sería de 8,5 ciclos).

El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre 2017 es de \$2.536.751 por 100mg/4ml. De esta forma, el costo anual es de más de \$43 millones de pesos por paciente.

Impacto presupuestario

En el caso del cálculo del impacto presupuestario se consideraron los siguientes datos, validados por un experto clínico. Considerando la población del país según la estimación del último censo 2017 (17.373.831 habitantes), y la incidencia anual de cáncer de pulmón en 17,9 cada 100.000 habitantes, según lo indicado por Globocan, se estiman 3188 pacientes para el año 2018. En base a información de experto clínico se estima que el 63% de éstos pacientes son diagnosticados en estadio III o IV. Luego según lo informado por NICE (80), se calcula el porcentaje de personas con primera (55%) y segunda (45%) línea de tratamiento y de ellos cuyas muestras son evaluables para biomarcación (82%), por último, de éstas el porcentaje de personas que expresan PD-L1 (66%), resultando en 221 personas candidatas a tratamiento para el primer año.

Se considera, según lo mencionado anteriormente, una duración de 8,5 ciclos por paciente.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Tabla 22. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Pembrolizumab	100mg/4ml	\$1.987.179

El diagnóstico para determinar la presencia de PD-L1 no se encuentra disponible en el sistema público y es de muy alto costo en el sistema privado, por lo que se considera como una barrera de entrada para acceder a este medicamento, ya que los pacientes deben tener una TPS $\geq$ 1%, según la indicación terapéutica. Sin embargo, dentro de la propuesta, el proveedor incluye realizar el diagnóstico a cuenta de ellos a los pacientes candidatos. El costo del test PD-L1 se extrajo de la evaluación económica realizada por la Pontificia Universidad Católica de Chile.

A continuación se presentan 3 escenarios, a modo de considerar la propuesta del laboratorio, en la Tabla 23. El primer escenario, el menos costoso, incluye todos los descuentos indicados por el laboratorio, es decir el descuento por cantidad de viales comprados más el test PD-L1 por cuenta del laboratorio. El segundo escenario, se considera el mismo descuento por viales comprados, a diferencia del anterior, el costo del test PD-L1 es por cuenta del Sistema de Salud. En cambio, el tercer escenario, el más costoso, considera el descuento por precio más el test PD-L1 por cuenta del laboratorio.

Tabla 23. Proyección Presupuestaria

Pembrolizumab	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Descuento por viales más diagnóstico por laboratorio	\$ 7.179.501.663	\$7.461.307.851	\$7.789.034.667	\$8.093.171.892	\$8.408.547.220
Descuento por viales más diagnóstico por Sistema de Salud	\$ 7.388.761.011	\$7.678.958.089	\$8.015.935.040	\$ 8.329.121.074	\$ 8.653.883.928
Descuento simple más diagnóstico por laboratorio	\$8.973.182.883	\$9.326.019.803	\$9.735.026.412	\$10.115.812.400	\$10.510.684.025

Pesos chilenos

Pembrolizumab no continua su evaluación, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850. El impacto presupuestario del primer año sobrepasa la disponibilidad del fondo. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

16. REFERENCIAS

1. Sequist L V., Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep;31(27):3327–34.
2. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213–22.
3. Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk V, Reguart N. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017 May;Volume 10:2473–82.
4. De Mello RA, Escriu C, Castelo-Branco P, Cabral PL, Mountzios G, Lopes G de L, et al. Comparative outcome assessment of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(14):11805–15.
5. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, Fu X, Zhang Y, Mao C, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017 Jun;140(12):2805–19.
6. Zhang Y, Zhang Z, Huang X, Kang S, Chen G, Wu M, et al. Therapeutic Efficacy Comparison of 5 Major *EGFR*-TKIs in Advanced *EGFR*-positive Non-Small-cell Lung Cancer: A Network Meta-analysis Based on Head-to-Head Trials. *Clin Lung Cancer*. 2017 Sep;18(5):e333–40.
7. Zhang Y, Sheng J, Yang Y, Fang W, Kang S, He Y, et al. Optimized selection of three major *EGFR*-TKIs in advanced *EGFR*-positive non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Apr;7(15):20093–108.
8. Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2015 Mar;22(3):183.
9. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May;
10. Guetz G Des, Landre T, Uzzan B, Chouahnia K, Nicolas P, Morere J-F. Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2016 Feb;11(1):41–7.
11. Haaland B, Tan PS, de Castro G, Lopes G. Meta-Analysis of First-Line Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *EGFR*-Activating Mutations. *J Thorac Oncol*. 2014 Jun;9(6):805–11.
12. Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, et al. Network Meta-Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *EGFR* Mutations. Ganti AK, editor. *PLoS One*. 2014 Feb;9(2):e85245.
13. Huating L, Rui L, Chuan C, Xiaopin C, Yuxi Z, Rong X, et al. The Efficacy and Safety of Afatinib in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring *EGFR* Mutations :A

- Systematic Review. *Anti-tumor Pharm.* 2015;(6):466–71.
14. Sebastian M, Schmitt A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *Eur Respir Rev.* 2014 Mar;23(131):92–105.
 15. Tan PS, Bilger M, de Lima Lopes G, Acharyya S, Haaland B. Meta-analysis of first-line therapies with maintenance regimens for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in molecularly and clinically selected populations. *Cancer Med.* 2017 Aug;6(8):1847–60.
 16. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):141–51.
 17. Díaz-Serrano A, Gella P, Jiménez E, Zugazagoitia J, Paz-Ares Rodríguez L. Targeting EGFR in Lung Cancer: Current Standards and Developments. *Drugs.* 2018 Jun;78(9):893–911.
 18. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):e23–31.
 19. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ.* 2010 Mar;340:c117.
 20. Hashim M, Pfeiffer BM, Bartsch R, Postma M, Heeg B. Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Value Heal.* 2018 Jan;21(1):9–17.
 21. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(23):2167–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408440>
 22. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in *ALK*-Mutation-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 May;JCO.2017.77.479.
 23. Qian H, Gao F, Wang H, Ma F. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer.* 2014 Dec;14(1):683.
 24. Hu H, WQ L, Zhu Q, XW Y, HD W, YK K. Is there a benefit of first- or second-line crizotinib in locally advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer? a meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(49):81090–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ae10c24d15d965b22ab42f6808c96a5a5e85c44b>
 25. Li G, WR D, FC S. Effect of *ALK*-inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2017;21(15):3496–503. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f544b82659fb10e7458e325e4e4fc2ee7755f84d>
 26. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study.

- Lancet Oncol [Internet]. 2011;12(8):735–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>
27. Wu Y-L, Zhou C, Liam C-K, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2015 Sep;26(9):1883–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105600>
28. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(24):3002–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778317>
29. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Mar;13(3):239–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285168>
30. Lee CK, Davies L, Wu Y-L, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2017 Jun;109(6).
31. Chen X, Liu Y, Røe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, et al. Gefitinib or Erlotinib as Maintenance Therapy in Patients with Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Cho WCS, editor. *PLoS One*. 2013 Mar;8(3):e59314.
32. Créquit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, et al. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2017 Dec;15(1):193.
33. De Mello RA, Escriu C, Castelo-Branco P, Cabral PL, Mountzios G, Lopes G de L, et al. Comparative outcome assessment of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Feb;9(14):11805–15.
34. Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Transl lung cancer Res*. 2012 Jun;1(2):129–44.
35. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C-M, et al. Impact of EGFR Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013 May;105(9):595–605.
36. Lee J-K, Hahn S, Kim D-W, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors vs Conventional Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor. *JAMA*. 2014 Apr;311(14):1430.
37. Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang S, Wang S. Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Hills RK, editor. *PLoS One*. 2014 Jul;9(7):e102777.
38. Liang W, Wu X, Hong S, Zhang Y, Kang S, Fang W, et al. Multi-Targeted Antiangiogenic Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analyses of 20

- Randomized Controlled Trials and Subgroup Analyses. Coleman WB, editor. PLoS One. 2014 Oct;9(10):e109757.
39. Liu Y, Zhang Y, Feng G, Niu Q, Xu S, Yan Y, et al. Comparison of effectiveness and adverse effects of gefitinib, erlotinib and icotinib among patients with non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2017 Nov;14(5):4017–32.
40. Pan G, Ke S, Zhao J. Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol*. 2013 Jun;8(2):107–16.
41. Qi W-X, Shen Z, Lin F, Sun Y-J, Min D-L, Tang L-N, et al. Comparison of the efficacy and safety of EGFR tyrosine kinase inhibitor monotherapy with standard second-line chemotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(10):5177–82.
42. Qi W-X, Wang Q, Jiang Y-L, Sun Y-J, Tang L, He A, et al. Overall Survival Benefits for Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data. Ganti AK, editor. PLoS One. 2013 Feb;8(2):e55637.
43. Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S, et al. The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0127306.
44. Sun L, Ma J-T, Zhang S-L, Zou H-W, Han C-B. Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2015 Feb;32(2):34.
45. Xu C, Zhou Q, Wu Y. Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. *J Hematol Oncol*. 2012 Oct;5(1):62.
46. Yuan D-M, Wei S-Z, Lü Y-L, Zhang Y, Miao X-H, Zhan P, et al. Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Sep;125(17):3143–9.
47. ZHANG J, ZHANG W, HUANG S, LI H, LI Y, CHEN H, et al. Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2012 Nov;4(5):849–58.
48. Zhang S, Mao X-D, Wang H-T, Cai F, Xu J. Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib versus bevacizumab or erlotinib alone in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Jun;6(6):e011714.
49. Zhang Y, Sun Y, Wang L, Ye T, Pan Y, Hu H, et al. Sequential treatment of tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III trials. *Onco Targets Ther*. 2013;6:1771–7.
50. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep;361(10):947–57.
51. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: First-Line Single-

- Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *J Clin Oncol*. 2012 Apr;30(10):1122–8.
52. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun;362(25):2380–8.
53. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121–8.
54. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer*. 2011 Dec;74(3):469–73.
55. Normando SRC, Cruz FM, del Giglio A. Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2015 Oct;26(9):995–1003.
56. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015 Apr;70(4):359–67.
57. Sim EH, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman R V, Fong KM. Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan;1:CD006847.
58. Wo H, He J, Zhao Y, Yu H, Chen F, Yi H. The Efficacy and Toxicity of Gefitinib in Treating Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of 19 Randomized Clinical Trials. *J Cancer*. 2018;9(8):1455–65.
59. Zhang J-W, Zhao Y-Y, Guo Y, Xue C, Hu Z-H, Huang Y, et al. The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer*. 2014 Feb;33(2):105–14.
60. Zhou H, Zeng C, Wang L-Y, Xie H, Zhou J, Diao P, et al. Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3348–55.
61. Lou N, Yang J, Yan H, Zhou Q, Liao R, Xu C, et al. [Efficacies of gefitinib versus paclitaxel/carboplatin for patients with advanced pulmonary adenocarcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014 Aug;94(30):2337–41.
62. Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*. 2016 Dec;8(12):1383–91.
63. Peng T-R, Tsai F-P, Wu T-W. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol*. 2017 Aug;49:85–94.
64. Des Guetz G, Landre T, Nicolas P, Vergnenegre A CC. Anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) or anti PD-L1 (atezolizumab) versus docetaxel for previously treated patients with advanced NSCLC: A meta-analysis. In: *Oncology J of C*, editor. *Journal of Clinical Oncology*.; 2016.
65. Yu D-P, Cheng X, Liu Z-D, Xu S-F. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against

- chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett.* 2017 Aug;14(2):1568–80.
66. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist.* 2017 Apr;22(4):470–9.
67. Yang Y, Pang Z, Ding N, Dong W, Ma W, Li Y, et al. The efficacy and potential predictive factors of PD-1/PD-L1 blockades in epithelial carcinoma patients: a systematic review and meta analysis. *Oncotarget.* 2016 Nov;7(45):74350–61.
68. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2016 Apr;387(10027):1540–50.
69. MINSAL. Guía metodológica para la evaluación económica de intervenciones de salud en Chile. [Internet]. 2013. 267 p. Available from: http://desal.minsal.cl/wp-content/uploads/2013/09/EE_FINAL_web.pdf
70. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov;375(19):1823–33.
71. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data. *Med Decis Mak.* 2013 Aug;33(6):743–54.
72. NICE. Appraisal consultation document – Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. 2017.
73. ISP. Folleto de información al profesional Keytruda Recombinante solución para perfusión 100 mg/4mL. 2016.
74. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(Supplement 5):V1–27.
75. MINSAL. Informe Final: Estudio De Verificación Del Costo Esperado Individual Promedio Por Beneficiario Del Conjunto Priorizado De Problemas De Salud Con Garantías Explícitas - 2015. 2016.
76. MINSAL. Guía clínica de Manejo del dolor y cuidados paliativos por cáncer avanzado. Santiago; 2011.
77. Mercadopublico. Chile Compra: MercadoPublico. 2017.
78. NICE. Pembrolizumab for treating PDL1- positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. 2017.
79. NICE. Pembrolizumab for untreated PDL1- positive metastatic non-small-cell lung cancer. 2017.
80. NICE. Resource impact report : Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy (TA428). 2017.

17. AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración como experto clínico al Dr. Francisco Javier Orlandi, Jefe de la Unidad de Medicina Oncológica del Instituto Nacional del Tórax.