



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 057-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB ASOCIADO A  
QUIMIOTERAPIA EN DOBLETE BASADA EN PLATINO EN EL  
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES ADULTOS CON  
ADENOCARCINOMA DE PULMÓN METASTÁSICO, CON LAS  
MUTACIONES EGFR Y ALK NEGATIVOS**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Diciembre, 2019*



## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## **CITACIÓN**

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de pembrolizumab asociado a quimioterapia en doblete basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con las mutaciones EGFR y ALK negativas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 057-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CP	Cáncer de pulmón
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
DRP	Desenlaces reportados por los pacientes
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	Programmed cell death protein 1
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
QALY	Quality-adjusted life year)
QT-P	Quimioterapia en doblete basado en platino
RS	Revisión sistemática
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>6</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
A. ANTECEDENTES .....	10
B. ASPECTOS GENERALES .....	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB .....	12
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>14</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	15
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>17</b>
<b>B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....</b>	<b>20</b>
i. Guías de práctica clínica:.....	20
ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias: .....	26
iii. Ensayos clínicos:.....	30
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>38</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>45</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>46</b>
<b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>49</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tumores más frecuentes en el mundo. Se clasifica en dos grupos, siendo el subgrupo de CP de células no pequeñas (CPCNP) el más frecuente (80 %). A su vez, el CPCNP se subdivide en el subtipo escamoso y el no escamoso. El adenocarcinoma de pulmón es el subtipo histológico de CPCNP no escamoso más frecuente (40 % de todos los casos de CP) y tiene como tratamiento sistémico de elección a la quimioterapia en doblete basado en platino (QT-P), cuando las células tumorales no cuentan con las mutaciones EGFR y ALK (EGFR- y ALK-).
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con diferentes esquemas de QT-P (combinación de un agente quimioterapéutico, tales como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed, con un platino [cisplatino o carboplatino]) como tratamiento de primera línea de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-. Como alternativa terapéutica, los especialistas han sugerido la evaluación del uso combinado de pembrolizumab y QT-P, sustentado que dicha combinación podría ofrecer un beneficio adicional al uso de la QT-P sola.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia científica disponible a la fecha sobre la eficacia y seguridad del uso combinado de pembrolizumab + QT-P, en comparación con el placebo + QT-P, para los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-.
- Luego de una búsqueda sistemática, se incluyeron cuatro guías de práctica clínica (GPC), la guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de Estados Unidos, y las de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y de la *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) de Europa. Asimismo, se identificaron tres evaluaciones de tecnología sanitarias (ETS), de la *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y por último, el artículo de Gandhi et al., 2018, donde se publicaron los resultados interinos del ensayo de fase III, KEYNOTE-189.
- Con respecto a las GPC, todas recomiendan el uso de QT-P como tratamiento para la población de la pregunta PICO. Con respecto a pembrolizumab + QT-P, las GPC de la NICE, ESMO y SEOM recomiendan dicho esquema para la población de la PICO, basados en los resultados preliminares de SG y SLP del ensayo clínico

aleatorizado (ECA) de fase III KEYNOTE-189. Sin embargo, dichas recomendaciones deben ser interpretadas con precaución, dado que se basan en el reporte prematuro del estudio.

- Asimismo, los panelistas que elaboraron las evaluaciones de las tres ETS incluidas en el presente documento, indicaron que, con los resultados de eficacia presentados en el ECA KEYNOTE-189, y al precio oficialmente ofertado, el uso combinado de pembrolizumab + QT-P, no resultaba ser costo-efectivo en comparación con QT-P sola o pembrolizumab en monoterapia en una población similar a la de la pregunta PICO. Así, las ETS de la SMC y la CADTH no aprobaron el uso de pembrolizumab + QT-P; mientras que, la ETS de la NICE sí la aprobó. Es de notar que tanto SMC como NICE, tuvieron consideraciones adicionales al evaluar pembrolizumab, tales como ser considerada droga ultra-huérfana y tratamiento al final de la vida, adicional a dichas consideraciones el laboratorio que manufactura pembrolizumab realizó un descuento en el precio ofertado, todo esto con la finalidad de mejorar la costo-efectividad. A pesar de ello, SMC consideró que pembrolizumab más QT-P no es un tratamiento costo efectivo y decidió no aprobarlo; por otro lado, NICE sí decide aprobarlo, pero solo luego de restringir su uso por dos años. Se debe tener en cuenta que dichas recomendaciones dependen del contexto de cada país, no siendo posible extrapolarlas al contexto de EsSalud.
- La evidencia principal en torno a pembrolizumab + QT-P proviene del ECA de fase III KEYNOTE-189, el cual es un estudio doble ciego, multicéntrico, y financiado por el fabricante de pembrolizumab, *Merck & Co Inc.*, que evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab + pemetrexed/platino (QT-P), comparado con placebo + pemetrexed/platino, en pacientes con CPCNP no escamoso, metastásico, EGFR- y ALK-, y sin tratamiento sistémico previo. Los datos publicados por Gandhi et al., (2018) corresponden a un primer análisis interino del ECA KEYNOTE-189, luego de una mediana de 10.5 meses de seguimiento, y con una madurez de la data de mortalidad al 55 %. Dado el corto período de seguimiento, se deben interpretar dichos resultados con cautela, en vista de que, los estudios truncados o los análisis prematuros sobreestiman los efectos en alrededor del 29 % (Bassler et al. 2010).
- En ese sentido, luego de realizar el ajuste por sobreestimación, no se observaría ninguna diferencia en la sobrevida libre de progresión (SLP) (intervalo de confianza [IC] 95 % 1.03 – 1.24), ni en la sobrevida global (SG) (IC 95 % 0.69 – 1.01) entre los grupos de tratamiento. Dichos resultados indican que la aprobación de medicamentos basados en resultados que provienen de data prematura podría conllevar a falsas inferencias. Asimismo, el Equipo Técnico del IETSI se mantiene expectante de los resultados finales del ECA KEYNOTE-189, que permitan realizar

una evaluación adecuada de los desenlaces SG y SLP para la población de interés del presente dictamen.

- Adicionalmente, cabe considerar que hubo una serie de amenazas a la validez interna del ECA KEYNOTE-189 que reducen la confiabilidad de sus resultados. Por un lado, hubo desbalances en las características basales entre los grupos de tratamiento del ECA KEYNOTE-189, los cuales son considerados confusores fuertes. Es decir, se incluyeron una mayor proporción de pacientes del sexo masculino (62.0 % vs. 53 %), mayores de 65 años (52.0 % vs. 44.0 %), con un mejor estado funcional (i. e. *Eastern Cooperative Oncology Group* 0; 45.4 % vs. 38.8 %), enrolados en Norteamérica (27.1 % vs. 22.3 %), en el grupo pembrolizumab + QT. Ello aumenta el riesgo de sesgo de selección, dado que las diferencias observadas en la SG pueden ser atribuidas al desbalance en dichas características.
- Por otro lado, hubo un alto cruzamiento entre los grupos de tratamiento luego de progresión tumoral (el 35.9 % del total de pacientes del ECA KEYNOTE-189 recibió al menos un esquema de terapia subsecuente), con diferencias considerables en la elección de los esquemas de terapia subsecuente, por parte de los investigadores. Es decir, luego de progresión tumoral, un gran grupo de pacientes del brazo pembrolizumab + QT-P recibió diferentes esquemas de quimioterapia (22.9 % vs. 4.8 %), mientras que, la mayoría de los pacientes del brazo placebo + QT-P recibió pembrolizumab en monoterapia (1.7 % vs. 33.5 %). Estas diferencias entre los grupos, en los esquemas de tratamiento recibidos de manera subsecuente, dificultan la interpretación de los resultados obtenidos.
- Así, se observa que existe una serie de limitaciones en la interpretación de los resultados de SG de la comparación entre pembrolizumab + QT-P vs. placebo + QT-P en la población total del ECA KEYNOTE-189. Adicional a ello, aún no se han publicado los resultados completos de calidad de vida evaluados en el ECA KEYNOTE-189. En consecuencia, con la evidencia disponible a la fecha, se desconoce cuál sería el beneficio del uso combinado de pembrolizumab + QT-P, en comparación con placebo + QT-P, respecto a los desenlaces de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como lo son la sobrevida y la calidad de vida, en la población de la pregunta PICO.
- Por último, en relación a los eventos adversos (EA), los resultados del ECA KEYNOTE-189 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, respecto a las tasas de EA totales (98.5 % vs. 97.1 %), EA serios (49.3 % vs. 46.1 %), EA severos (66.3 % vs. 64.6 %), y EA fatales (6.6 % vs. 5.8 %). Sin embargo, se observó una mayor tasa de discontinuación del tratamiento

por EA (27.3 % vs. 14.6 %), y una mayor proporción de pacientes que presentaron neutropenia febril como EA serio (5.6 % vs. 1.9 %) en el grupo de pembrolizumab más QT-P, que en el grupo de quimioterapia sola. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En ese sentido, la evidencia disponible a la fecha indicaría que el uso de pembrolizumab + QT-P presentaría un perfil de seguridad desfavorable en comparación con el de placebo + QT-P en la población de la pregunta PICO.

- En resumen, con los resultados disponibles a la fecha existe incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio del uso de pembrolizumab más QT-P, con respecto a desenlaces de alta relevancia clínica para el paciente, tales como la SG y la calidad de vida, debido principalmente a que los datos de eficacia aún son muy inmaduros y al perfil de seguridad de pembrolizumab más QT-P desfavorable con respecto a quimioterapia sola. A esto se le suma que actualmente en la institución se cuenta con una alternativa de tratamiento (i.e., quimioterapia) que es recomendada dentro de todas las GPC revisadas. Por todo lo mencionado, y considerando el elevado costo de pembrolizumab + QT-P (aproximadamente, S/. 378,436.80 anuales por paciente), su aprobación no sería una decisión costo-oportuna para un sistema público de salud como es EsSalud
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso combinado de pembrolizumab + QT-P para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab asociado a quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P) en comparación con placebo y QT-P, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) y de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, del inglés *Anaplastic Lymphoma Kinase*) (EGFR- y ALK-). Así, el Dr. Atilio Romero Pineda médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico pembrolizumab según la siguiente pregunta PICO.

#### Pregunta PICO planteada por la Red Prestacional Rebagliati

<b>P</b>	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, EC. IV, previamente no tratado, sin mutaciones de EGFR y ALK, con expresión de PDL1 < 50 %, y con un ECOG 0-1
<b>I</b>	Pembrolizumab 200mg + pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> + carboplatino AUC5 o cisplatino 75mg/m <sup>2</sup> Vía intravenosa cada 3 semanas por 4 ciclos. Mantenimiento: pembrolizumab 200mg hasta 31 ciclos + pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> cada 21 días
<b>C</b>	Pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> + carboplatino AUC5 o cisplatino 75mg/m <sup>2</sup> Vía intravenosa cada 3 semanas por 4 ciclos. Mantenimiento: pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> cada 21 días
<b>O</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejora de sobrevida global</li> <li>2. Mejora de tasa de respuesta objetiva</li> <li>3. Mejora de calidad de vida</li> <li>4. Mejora de sobrevida libre de progresión</li> </ol>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con médico especialista en oncología y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. En dicha reunión se formuló la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera

sistemática. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

### Pregunta PICO validada con especialista

<b>P</b>	Pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con resultados negativos para las mutaciones EGFR y del ALK, sin tratamiento previo
<b>I</b>	Pembrolizumab asociado a quimioterapia en doblete basada en platino
<b>C</b>	Placebo asociado a quimioterapia en doblete basada en platino
<b>O</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sobrevida global*</li> <li>2. Sobrevida libre de progresión†</li> <li>3. Calidad de vida</li> <li>4. Eventos adversos (EA)</li> </ol>

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

† Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o fallecimiento del paciente.

## B. ASPECTOS GENERALES

El adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-, ha sido abordado en un dictamen previo (Dictamen Preliminar IETSI N° 059-SDEPFYOTS-DETS-2017). En breve, el cáncer de pulmón (CP) es la tercera neoplasia maligna más frecuente y la causa más común de muerte relacionada al cáncer. El subtipo histológico de células no pequeñas (CPCNP) es el más frecuente (85 % de todos los casos de CP), y a su vez, éste se divide en los subtipos escamoso (20 % de todos los casos de CP) y no escamoso. Dicha clasificación (escamoso vs. no escamoso) cobra relevancia al momento de la elección del tratamiento sistémico, el cual, junto con la presencia o ausencia de mutaciones específicas del EGFR y ALK, definen a grupos de pacientes con CPCNP que se benefician de terapias dirigidas (i. e. erlotinib en aquellos con mutación positiva del EGFR) o quimioterapia (e. g. QT-P). Asimismo, es importante considerar que el subtipo no escamoso agrupa a los CP tipo adenocarcinoma (40 % de todos los casos de CP), CP de células grandes (10 % de todos los casos de CP), entre otros (e. g. CP de tipo no especificado).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con regímenes de quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P) como tratamiento de elección de primera línea para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-. Entre los esquemas de QT-P disponibles se encuentran la combinación de un platino, como cisplatino o carboplatino, y

un quimioterápico, como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed. Mientras tanto, en los últimos años se han autorizado diversas terapias sistémicas de inmunoterapia que han sido propuestas como alternativa terapéutica de primera línea, tanto en monoterapia (i. e. pembrolizumab en monoterapia), así como asociado a la QT-P (i. e. pembrolizumab + pemetrexed/platino), para los pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-, sin importar el grado de expresión tumoral de los ligandos proteicos de los receptores de muerte celular programada tipo 1 (PD-1, del inglés *Programmed cell death protein 1*).

En ese sentido, los especialistas de oncología de EsSalud presentaron al IETSI, la solicitud de evaluación de uso de pembrolizumab asociado a la QT-P, sustentando que este tratamiento combinado tendría un mejor perfil de seguridad y eficacia que la QT-P sola, en la población de pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-, sin tratamiento sistémico previo.

En ese sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso combinado de pembrolizumab y QT-P, comparado con placebo y QT-P, como tratamiento sistémico de primera línea en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB**

Pembrolizumab ha sido descrito ampliamente en dos dictámenes previos (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 025-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y N° 059-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). En breve, pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG que se une al receptor de muerte programada PD-1, lo cual bloquea la interacción de dicho receptor con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, y, así, promueve la actividad antitumoral de los linfocitos T.

Tanto la *Food and Drug Administration* (FDA), como la *European Medicines Agency* (EMA) autorizaron la comercialización de pembrolizumab (Keytruda, Compañía *Merck Sharp & Dohme* o MSD) en combinación con pemetrexed/platino (un esquema de QT-P), para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-, en mayo del 2017 (FDA, Food and Drug Administration 2019), y en julio del 2018 (EMA, European Medicines Agency 2018), respectivamente. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada su comercialización dentro del país con número de registro sanitario BE01015 hasta el 28 de agosto del 2020 (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú 2019).

De acuerdo con la información de etiqueta, la dosis de pembrolizumab, asociado a pemetrexed/platino, para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-, es de 200 mg cada tres semanas, administrado por la vía endovenosa en forma de infusión durante 30 minutos, hasta observar progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Se debe tener en cuenta los riesgos y precauciones del uso de pembrolizumab, entre los que se notifican, principalmente, la aparición de enfermedades inmunomediadas tales como neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, nefritis, exantemáticas, e inmunológicas.

Los eventos adversos (EA) más frecuentes del uso combinado de pembrolizumab con QT-P, consisten en diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento, fatiga, exantema cutáneo, tos, disnea, pirexia, alopecia, neuropatía neurosensorial, y estomatitis.

Según el Sistema SAP de EsSalud, el costo de adquisición de pembrolizumab por un vial de 100 mg es de aproximadamente S/ 10,996.00<sup>1</sup>. Considerando que la dosis es de 200 mg (dos viales) cada tres semanas, con el precio de adquisición de cada vial, para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 373,864.00 por paciente. A ello se le suma el precio de un esquema de QT-P en doblete, tal como pemetrexed/cisplatino. Según el sistema SAP de EsSalud, el costo de adquisición de un vial de 500 mg de pemetrexed de polvo liofilizado inyectable es de aproximadamente S/ 180.00. Si se considera una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en un paciente con 60 kilos y talla 165 cm (superficie corporal de 1.65 m<sup>2</sup>), la administración de seis ciclos, requeriría alrededor de 12 viales de 500 mg, por lo que, el costo total para seis ciclos sería de S/ 2,160.00, sólo en el producto farmacéutico. Asimismo, si se considera una dosis de cisplatino de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en un paciente con 60 kilos y talla 165 cm (superficie corporal de 1.65 m<sup>2</sup>), la administración de seis ciclos requeriría alrededor de 18 viales de 50 mg, por lo que el costo total para seis ciclos sería de S/ 252.00. En consecuencia, sólo el costo de los medicamentos de un esquema completo de QT-P (pemetrexed en combinación con cisplatino) sería de S/ 2,412.00. Si se considera un esquema completo y seis ciclos de mantenimiento con pemetrexed en un año, el costo de un tratamiento anual con QT-P en doblete ascendería a S/ 4,572.00, aproximadamente por paciente.

En consecuencia, se tiene una gran diferencia de precios sólo entre los costos de adquisición de pembrolizumab y QT-P vs. QT-P y placebo. Es decir, el costo anual del uso combinado de pembrolizumab y QT-P ascendería a S/. 378,436.00, mientras que el costo de QT-P sola, sería de S/ 4,572.00 por paciente.

---

<sup>1</sup> Precio de lista según el sistema SAP de EsSalud en el año 2017.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del pembrolizumab asociado a la QT-P, comparado con QT-P asociado a placebo, en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, con EGFR negativo y ALK negativo. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

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

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH<sup>2</sup>, términos generales, y términos de lenguaje libre.

---

<sup>2</sup> Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

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

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

Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (**Figura N° 1**). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 4 del material suplementario.

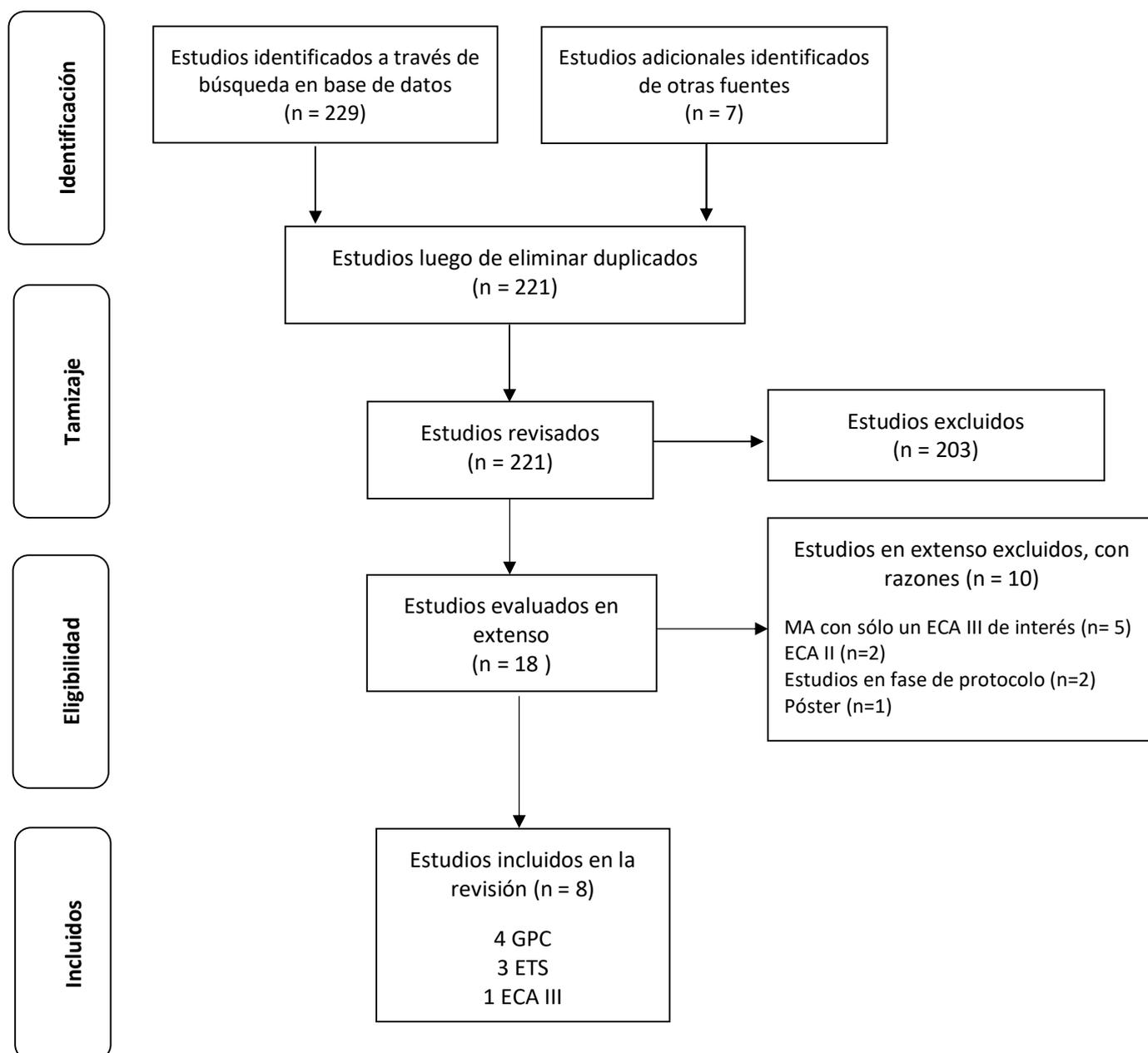
### **C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

En la selección de la evidencia se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC) que cuenten con un sistema de gradación de la evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que permitan responder a la pregunta PICO.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 11 de agosto del 2019.

#### IV. RESULTADOS

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



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

## A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de pembrolizumab + QT-P, comparado con placebo + QT-P, como tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

### Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer* (Version 6.2019 – August 12, 2019) (NCCN, National Comprehensive Cancer Network 2019).
- European Society for Medical Oncology (ESMO). *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Planchard et al. 2018).
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer* (2018) (Majem et al. 2018).
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). *Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update* (Hanna et al. 2017).

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Scottish Medicines Consortium (SMC). *Pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, for the first-line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations* (SMC, Scottish Medicine Consortium 2019).

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Non-Squamous NSCLC (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019).*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (NICE, National Institute for Health Care Excellence 2019).*

### Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

#### Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *Addeo et al., 2019. Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis (Addeo et al. 2019).*
- *Chen et al., 2019. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis (Chen et al. 2019).*
- *Dafni et al., 2019. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis (Dafni et al. 2019).*
- *Kim et al., 2019. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis (Kim et al. 2019).*
- *Wang et al., 2019. First-line checkpoint inhibitors for wild-type advanced non-small-cell cancer: a pair-wise and network meta-analysis (Wang X-J 2019).*

Se excluyeron estas RS y MA, dado que sólo incluyeron al ECA *pivotal*<sup>3</sup> de fase III KEYNOTE-189 como fuente de interés del presente dictamen. En consecuencia, se analizaron los resultados de dicho ECA como evidencia directa para responder a la pregunta PICO de interés.

---

<sup>3</sup> Un ensayo clínico pivotal se refiere a aquel que ha conducido a la aprobación de un medicamento por una agencia reguladora y es la base de la ficha técnica.

## Ensayos clínicos

### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Gandhi et al., 2018. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer* (Gandhi et al. 2018).

### Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Borghaei et al., 2018. *24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer* (Borghaei H 2018).
- Langer et al., 2016. *Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study* (Langer CJ 2016).

Dichas publicaciones corresponden a los resultados preliminares luego de una mediana de 10.6 y 23.9 meses, respectivamente, del ECA de fase II KEYNOTE-021, en el cual comparó el uso combinado de pembrolizumab + pemetrexed/carboplatino (un esquema de QT-P), vs. placebo + pemetrexed/carboplatino, en 123 pacientes con CPCNP no escamoso, con estadios clínicos IIIB o IV, que presentaban resultados negativos para las mutaciones EGFR y ALK (población similar a la de la pregunta PICO). Es conocido que los ensayos clínicos de fase II tienen como objetivo generar evidencia preliminar en torno a la posible eficacia y al grado de toxicidad de un medicamento, la cual debe ser confirmada en ensayos fase III, en donde se evalúa la eficacia y seguridad de manera comparativa con la mejor terapia disponible o el placebo, en una muestra con tamaño adecuado que permita el rechazo de hipótesis (FDA 2018). Esto porque, los ensayos clínicos de fase II se realizan en un grupo pequeño de pacientes, con el fin de elegir a aquellos medicamentos que tendrían algún potencial para ser desarrollados en estudios comparativos a gran escala. Dado que se encuentra disponible el ECA KEYNOTE-189, un estudio de fase III que responde de manera directa a la pregunta planteada en la PICO del presente dictamen. En consecuencia, se pasó a incluir sólo el ECA de fase III en el cuerpo de la evidencia.

- Garassino et al., 2018. *Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC* (Garassino et al. 2018).

Dicha publicación corresponde a un póster que contiene información parcial respecto a los resultados de calidad de vida del ECA KEYNOTE-189. En ese sentido, no fue posible incluir

los resultados de calidad de vida en el análisis de eficacia de pembrolizumab + QT-P vs. placebo + QT-P, para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica:

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 6.2019 – August 12, 2019)*** (NCCN, National Comprehensive Cancer Network 2019)

Esta es una GPC sobre el manejo del CPCNP realizada por la NCCN de los Estados Unidos. La GPC de NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización [www.nccn.org \(https://www.nccn.org/professionals/default.aspx\)](https://www.nccn.org/professionals/default.aspx). Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto de los panelistas para determinar, finalmente, la categoría de recomendación de la NCCN<sup>4</sup>.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el panel de la NCCN recomienda el uso combinado de pembrolizumab y quimioterapia (e. g. pemetrexed y carboplatino o cisplatino) para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP no escamoso (adenocarcinoma, de células grandes, y no especificado) avanzado o metastásico, con EGFR y ALK negativos, como tratamiento de preferencia (categoría 1). El documento indica que en el caso de contraindicación de uso de pembrolizumab, se recomiende la quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P; combinación un platino, como cisplatino o carboplatino, y un quimioterápico, como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, etopósido, o pemetrexed) (categoría 1).

La recomendación acerca del uso combinado de pembrolizumab y quimioterapia en nuestra población de interés se basó en los resultados del ECA de fase III KEYNOTE-189, y de fase II KEYNOTE-021. De acuerdo con lo mencionado por el panel, la combinación de pembrolizumab + pemetrexed/platino (un esquema de QT-P) mostró mejoras en la SG, SLP

---

<sup>4</sup> Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.

y la tasa de respuesta objetiva (TRO), en pacientes con CPCNP no escamoso, metastásico, con EGFR y ALK negativos, en comparación con pemetrexed /platino. Además, los panelistas recalcaron que dichos beneficios no estaban condicionados a los niveles de expresión tumoral del PD-L1. Y que, los eventos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, la NCCN recomienda el uso combinado de pembrolizumab y QT-P con un alto grado de nivel de evidencia y consenso. De la misma manera, recomienda el uso de la QT-P en los casos de la PICO que tengan contraindicación de uso de pembrolizumab.

Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia y formular las recomendaciones, así como la falta de una revisión por expertos externos antes de su publicación. Además, algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Merck & Co., Inc.*, que es la empresa farmacéutica que fabrica pembrolizumab.

**European Society for Medical Oncology (ESMO). *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*** (Planchard et al. 2018)

La GPC para el manejo del CPCNP de ESMO se desarrolla de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponible en la página web [www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology](http://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology). Esta guía utilizó el sistema de gradación de *Infectious Diseases Society of America*<sup>5</sup>(Khan et al. 2010) para clasificar el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones.

---

<sup>5</sup> Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos. Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

El panel que elaboró la GPC de ESMO recomendó el uso combinado de pembrolizumab con pemetrexed/platino (un esquema de QT-P) durante cuatro ciclos, seguido de pembrolizumab en monoterapia, como tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP no escamoso, avanzado (estadio IV) sin las mutaciones EGFR, ALK, BRAF, ROS1, independientemente del grado de expresión tumoral del PD-L1 (I, A). Adicionalmente, dicho panel recomienda a la quimioterapia en doblete basada en platino (QT-P; combinación un platino, como cisplatino o carboplatino, y un quimioterápico, como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, etopósido, o pemetrexed) durante 4 a 6 ciclos, seguida de pemetrexed como terapia de mantenimiento, en los pacientes con CPCNP no escamoso sin las mutaciones EGFR, ALK, BRAF, ROS1, y que presentan contraindicaciones al uso de la inmunoterapia (e. g. pembrolizumab) (I, A).

El panel elaborador de la GPC de ESMO basó la recomendación del uso combinado de pembrolizumab y QT-P en el ECA III KEYNOTE-189. Los panelistas argumentaron que, en dicho estudio, pembrolizumab asociado a pemetrexed/platino mostró una ventaja en la SG y SLP, comparado con placebo asociado a pemetrexed/platino. También indicaron que las ventajas en la SG se presentaron de forma independiente al grado de expresión tumoral de PD-L1; mientras que la ventaja en la SLP no fue clara en el subgrupo de pacientes con PD-L1 < 1 %.

En conclusión, para la población de interés de la pregunta PICO, la GPC de la ESMO recomienda el uso combinado de pembrolizumab y QT-P, basado en evidencia clasificada como de alta calidad, con un alto grado de recomendación. De la misma manera, recomienda el uso de QT-P para los pacientes de la PICO que presenten contraindicación al uso de pembrolizumab.

Dentro de las limitaciones de esta GPC, de acuerdo al dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), encontramos que la revisión externa por pares se realiza de forma anónima, y que las recomendaciones en cuanto a los efectos secundarios y riesgos de los tratamientos propuestos no son claramente descritas. Además, los panelistas tienen conflicto de intereses dado que algunos de ellos reciben estipendios por parte de la empresa farmacéutica que elabora pembrolizumab, *Merck & Co., Inc.*

**Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018)* (Majem et al. 2018)**

La guía SEOM para el tratamiento del CPCNP es una guía española desarrollada mediante consenso por diez médicos oncólogos. Para asignar un nivel y calidad de evidencia y un grado de recomendación a las sugerencias de tratamiento utilizaron la clasificación de la *Infectious Diseases Society of America*<sup>6</sup> (Khan et al. 2010).

El panel que elabora la GPC de SEOM recomienda el uso combinado de pembrolizumab con pemetrexed/platino (un esquema de QT-P) (I, A), así como a la QT-P sola (I, A), para los pacientes con CPCNP no escamoso, estadio IV, ECOG 0-1, sin importar la expresión tumoral de PD-L1. El panel indica que el esquema de QT-P de preferencia consiste en la aplicación de cuatro ciclos de pemetrexed con platino (carboplatino o cisplatino), seguida de terapia de mantenimiento con pemetrexed (II, A).

El panel que elabora la GPC de la SEOM basó sus recomendaciones en el ECA III KEYNOTE-189. Los panelistas argumentaron que el uso combinado de pembrolizumab y pemetrexed/platino presentó una mayor eficacia que el esquema de pemetrexed/platino solo, respecto a la SG y a la SLP en pacientes con CPCNP no escamoso avanzado. Asimismo, sostuvieron que el único esquema combinado aprobado por la EMA para esta condición es aquella conformada por pembrolizumab, pemetrexed y platino. Sin embargo, los panelistas no tuvieron en cuenta las limitaciones que presentó el ECA KEYNOTE-189, principalmente respecto a la sobreestimación de los resultados que provienen de ECA prematuros. Además, tampoco tuvieron en cuenta la seguridad comparativa entre los dos esquemas de inmunoterapia con QT-P vs. QT-P sola.

En conclusión, la GPC SEOM recomienda el uso combinado de pembrolizumab con pemetrexed/platino y QT-P sola, como tratamientos de elección para la población de la pregunta PICO, basada en evidencia clasificada como de alta calidad, con un alto grado de recomendación.

---

<sup>6</sup> Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos. Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encontró la falta de métodos sistemáticos para la búsqueda y selección de la evidencia; no se mencionaron los métodos para establecer el consenso de los expertos, ni para formular las recomendaciones; y no se tuvo en cuenta la evaluación de los riesgos y beneficios de los tratamientos propuestos. Tampoco se menciona si el documento fue sometido a una revisión externa antes de su publicación, ni se incluyen procedimientos para actualizar la guía. Asimismo, un autor declaró tener conflicto de interés, dado que recibió estipendios por parte de la compañía que elabora pembrolizumab, *Merck & Co., Inc.*

**American Society of Clinical Oncology (ASCO). *Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update* (Hanna et al. 2017)**

Esta GPC sobre el manejo del CPCNP avanzado es elaborada por un panel de expertos de la ASCO, quienes la desarrollaron de acuerdo a procedimientos estandarizados disponibles en la página web [www.asco.org](http://www.asco.org)<sup>7</sup>. Esta GPC utilizó la metodología *GuideLines Into DEcision Support* y el software *BRIDGE-Wiz software*® para elaborar las recomendaciones, teniendo en cuenta el tipo<sup>8</sup> y calidad<sup>9</sup> de la evidencia, así como el balance riesgo beneficio de las intervenciones<sup>10</sup>, para luego finalizar con el grado de recomendación<sup>11</sup>. Cabe tener en cuenta que para la fecha de la elaboración de la GPC de la ASCO no estaban disponibles los resultados del ECA de fase III KEYNOTE-189, sino solamente los resultados de un ECA de fase II conocido como KEYNOTE-021.

Así, el panel elaborador de la GPC de la ASCO recomienda a la quimioterapia en doblete, tanto a aquella basada en platino (QT-P), así como sin platino, para los pacientes con

---

<sup>7</sup> <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/thoracic-cancer#/10201>

<sup>8</sup> Basada en evidencia: existe suficiente evidencia para elaborar una recomendación. Consenso formal: la evidencia a la fecha no es suficiente por lo que la recomendación se alcanza luego de un consenso en el panel. Consenso informal: la evidencia a la fecha no es suficiente para elaborar una recomendación, por lo que el panel llega a un consenso de manera informal. No recomendación: no existe evidencia a la fecha, ni acuerdo entre el panel de expertos para elaborar una recomendación.

<sup>9</sup> Calidad de la evidencia. Alta: alta confianza que la evidencia refleja una verdadera magnitud y dirección del efecto neto (balance riesgo beneficio), y es poco probable que una nueva evidencia cambie dicha dirección. Intermedia: moderada confianza que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia no podría alterar la dirección del efecto neto, pero sí la magnitud. Baja: baja confianza en que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia podría cambiar tanto la magnitud como la dirección del efecto. Insuficiente: se desconoce la magnitud y dirección del efecto neto. Se necesita mayor investigación en el área.

<sup>10</sup> Balance riesgo beneficio: luego de considerar los eventos adversos y costos de las intervenciones, el panel de expertos juzga que existe un equilibrio; una preponderancia de los riesgos, daños o costos; o una preponderancia de los beneficios.

<sup>11</sup> Grado de recomendación: Fuerte: Alta confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Moderada: moderada confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Débil: alguna confianza que la recomendación ofrece, a la fecha, la mejor indicación para la práctica.

CPCNP de estadio IV no escamoso, con mutaciones EGFR, ALK, ROS1 negativos o desconocidos, ECOG 0 o 1, y expresión tumoral de PD-L1  $\leq$  50 % como primera línea de tratamiento<sup>12</sup> (basados en evidencia; los beneficios superan a los daños; alta calidad de evidencia; grado de recomendación: fuerte). Los esquemas de QT-P incluyen las combinaciones de cisplatino o carboplatino con docetaxel, paclitaxel, pemetrexed y vinorelbina. Los panelistas de la GPC de la ASCO indicaron que, hasta la fecha de su elaboración, no contaban con evidencia que haya mostrado beneficios respecto al uso combinado de inmunoterapia (i. e. pembrolizumab) con quimioterapia en la población de pacientes con CPCNP de estadio IV no escamoso, con mutaciones EGFR, ALK, ROS1 negativos o desconocidos, y ECOG 0 o 1.

Las recomendaciones de la GPC de la ASCO en nuestra población de interés se basaron en el ECA de fase II KEYNOTE-021, el cual comparó el uso combinado de pembrolizumab y pemetrexed/carboplatino (un esquema de QT-P) vs. placebo + pemetrexed/carboplatino, en 123 pacientes con CPCNP no escamoso, avanzado, EGFR- y ALK-, sin tratamiento sistémico previo. Según el panel, a pesar que los datos mostraron un beneficio en la TRO y SLP, los resultados de SG aún eran inmaduros al momento de la publicación, mientras que se observó una mayor cantidad de EA en el brazo de terapia combinada (pembrolizumab + pemetrexed/platino). Así, el panel argumentó que no estaba listo para realizar alguna recomendación acerca del uso combinado de pembrolizumab con pemetrexed/platino, y que se esperarían los resultados de un ECA fase III y/o los resultados de SG de estudios confirmatorios.

En conclusión, la GPC de la ASCO recomienda a la QT-P y a la quimioterapia en doblete sin platino, como primera línea de tratamiento para la población de la PICO del presente dictamen, basado en evidencia clasificada como de alta calidad, con un balance riesgo beneficio favorable, y un alto grado de recomendación.

La metodología de elaboración la GPC de la ASCO siguió todos los pasos incluidos en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009). No obstante, algunos miembros del panel elaborador presentaron conflictos de interés con el laboratorio que produce pembrolizumab (*Merck & Co., Inc.*), dado que recibieron estipendios por parte de esta compañía.

---

<sup>12</sup> Los panelistas de la GPC de la ASCO recomiendan pembrolizumab en monoterapia como primera línea de tratamiento para los pacientes con CPCNP, estadio IV no escamoso, con mutaciones EGFR, ALK, ROS1 negativos o desconocidos, ECOG 0 o 1, y expresión tumoral de PD-L1  $\geq$  50 %.

## ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

**Scottish Medicines Consortium (SMC). *Pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, for the first-line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations*** (SMC, Scottish Medicine Consortium 2019)

Esta ETS, luego de realizar una evaluación de la eficacia, seguridad, costos, perspectiva de los pacientes, y el impacto del uso combinado de pembrolizumab con QT-P en el sistema de salud escocés, no lo recomendó para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-, dado que las evaluaciones económicas no fueron favorables.

El comité evaluador del SMC indicó que pembrolizumab cuenta con aprobación de uso en el sistema de salud escocés, en monoterapia, como primera y segunda línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-, con PD-L1  $\geq 50$  % y con PD-L1  $\geq 1$  %, respectivamente. Y que, luego de analizar los resultados del análisis interino del ECA de fase III KEYNOTE-189, el cual tuvo de una mediana de 10.5 meses de seguimiento, los evaluadores indicaron que el uso combinado de pembrolizumab + QT-P mostró resultados favorables respecto a la SG y a la SLP, comparado con el placebo + QT-P. Asimismo, mencionaron que, según los reportes de calidad de vida alcanzados por el laboratorio que financió el ECA KEYNOTE-189 (*Merck & Co., Inc.*), los resultados de los cuestionarios *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)* y del *EuroQol Group 5D visual analogue scales (EQ-5D VAS)* fueron similares entre los dos grupos de tratamiento a la semana 12 y 21 de seguimiento. En ese sentido, los evaluadores puntualizaron algunas limitaciones del ECA KEYNOTE-189 que no permitía extrapolar su efectividad al contexto escocés. Por ejemplo, indicaron que los resultados del ECA KEYNOTE-189 aún eran inmaduros, tenían un corto período de seguimiento y presentaron tratamiento cruzado, por lo que era incierto el beneficio del tratamiento a largo plazo. Asimismo, indicaron que actualmente el estándar de uso de QT-P es la inclusión de cisplatino, pero en el ECA KEYNOTE-189, los investigadores usaron carboplatino en la gran mayoría de los casos (72 % de los pacientes). Además, la comparación de los subgrupos del ECA KEYNOTE-189 con los subgrupos de los estudios previos de pembrolizumab en monoterapia, no permitían establecer un balance riesgo beneficio favorable del uso combinado de pembrolizumab con QT-P según el grado de expresión tumoral PD-L1.

Así, en el análisis económico, los resultados mostraron que el tratamiento combinado de pembrolizumab con QT-P vs. pembrolizumab en monoterapia y vs. QT-P sola no era costo-efectivo en los pacientes con PD-L1  $\geq 50$  %. Específicamente, respecto a la comparación

de interés del presente dictamen, los resultados del análisis entre el uso combinado de pembrolizumab + QT-P vs. QT-P sola mostraron resultados de ICER (del inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) por QALY (del inglés *quality-adjusted life year*) por encima de las £50,000, en vista de la incertidumbre de los resultados a largo plazo de SG del ECA KEYNOTE-189. Esto, a pesar de (i) llevarse a cabo un acuerdo comercial confidencial con la industria que produce pembrolizumab dentro de un esquema llamado *Patient Access Scheme (PAS)*, el cual mejora la relación costo-efectividad del medicamento, y (ii) facilitar la disponibilidad del medicamento en el sistema de salud escocés al considerar a pembrolizumab como droga ultra-huérfana<sup>13</sup> y como tratamiento al final de la vida<sup>14</sup>, lo cual permite aceptar una mayor incertidumbre dentro de los análisis económicos.

En conclusión, SMC no aceptó el uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-. Dado que, los análisis económicos del uso combinado de pembrolizumab + QT-P vs. pembrolizumab en monoterapia y vs. QT-P sola fueron desfavorables. Ello a pesar de que el comité utilizó consideraciones adicionales al colocar a pembrolizumab bajo sus criterios como droga ultra-huérfana y tratamiento al final de la vida, y además recibió un descuento confidencial en el precio del medicamento por parte del laboratorio, todo lo cual buscó mejorar los resultados de costo-efectividad.

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Keytruda for Non-Squamous NSCLC*** (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019)

La ETS de Canadá fue preparada por el comité de la CADTH basada en una revisión sistemática de la literatura y un análisis de costo-efectividad, para evaluar el uso combinado de pembrolizumab y QT-P como primera línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-.

El comité de la CADTH concluyó que, en el ECA KEYNOTE-189, el uso combinado de pembrolizumab con QT-P mostró un beneficio clínico en la SG, SLP y calidad de vida con un perfil de seguridad manejable, al ser comparados directamente con la QT-P sola. Y que, la comparación indirecta con pembrolizumab en monoterapia indicaba un beneficio incierto respecto a la SG y a la SLP en la misma población. Asimismo, consideraron la opinión de los representantes de pacientes y familiares, quienes manifestaron que el uso combinado

---

<sup>13</sup> Según SMC, medicamento usado para tratar una condición con una prevalencia de 1 en 50,000 o menor (o alrededor de 100 personas en Escocia).

<sup>14</sup> Según SMC, medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva al fallecimiento dentro de los tres años con los tratamientos disponibles a la fecha.

de pembrolizumab con QT-P les ofrecería una mejoría en el retraso de progresión, en la supervivencia y en la calidad de vida, lo que compensaría los eventos adversos potenciales de dichos medicamentos. Sin embargo, al precio sugerido, el uso combinado de pembrolizumab con QT-P no resultaba ser una intervención costo-efectiva, en comparación con QT-P sola, ni con pembrolizumab en monoterapia, generando así un potencial impacto en el presupuesto de salud canadiense. Los principales argumentos esgrimidos por los panelistas fueron que era incierto el beneficio a largo plazo en la SG del uso de pembrolizumab + QT-P mostrados en el ECA KEYNOTE-189; que, en dicho ensayo clínico, los investigadores permitieron el cruce de tratamiento (*crossover*) a pembrolizumab en monoterapia tanto en el grupo de control, así como en el grupo de intervención, lo que dificultó los análisis económicos a largo plazo (luego de progresión); y que la dosis de pembrolizumab que se usó en el ECA KEYNOTE-189 fueron mayores a las dosis que se usaron en los ensayos previos de pembrolizumab en monoterapia, lo que dificultaba la comparación de ambas intervenciones.

En consecuencia, el comité de la CADTH indicó que la financiación del uso combinado de pembrolizumab con QT-P en pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-, sin tratamiento sistémico previo, se daría sólo luego de que el laboratorio que manufactura pembrolizumab mejore la costo-efectividad del medicamento a un nivel aceptable, para mejorar el impacto de su implementación en el sistema de salud canadiense.

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer*** (NICE, National Institute for Health Care Excellence 2019)

La ETS de NICE, con respecto a las drogas oncológicas, puede considerar tres tipos de recomendaciones<sup>15</sup>, a partir del marco de reforma del *Cancer Drug Fund* (CDF) entre NICE, NHS y el Ministerio de Salud inglés en coordinación con los grupos de pacientes y la industria (NHS 2016).

El comité que elaboró la ETS de NICE optó por recomendar el uso combinado de pembrolizumab y QT-P para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-. Ello luego de recibir un descuento en el precio del

---

<sup>15</sup> Recomendaciones de la NICE (NHS 2016): **SI recomendado**: cuando se aprueba para uso rutinario para que esté disponible en el sistema de salud inglés. **NO recomendado**: cuando no se aprueba la droga. **Recomendado dentro del CDF**: cuando se considera que existe potencial plausible de la droga para satisfacer los criterios de uso rutinario, pero existe aún considerable incertidumbre clínica que necesita mayor investigación a través de información acumulada en el NHS o estudios clínicos. De esta manera, el CDF financiará el uso de la droga para evitar demoras, pero aún se necesita información en cuanto a su efectividad antes que se considere de uso rutinario.

medicamento, acordado de manera confidencial con el laboratorio que manufactura pembrolizumab; luego de incluir el análisis dentro del marco de la CDF; luego de restringir su uso con un criterio de interrupción a los dos años; y luego de incluirlo en el grupo de las drogas para el tratamiento al final de la vida (o *end-of-life treatment*)<sup>16</sup>. Esto debido a que los resultados de costo-efectividad inicialmente no fueron favorables.

El panel evaluó el ECA KEYNOTE-189, el cual es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Según los panelistas, en dicho estudio, el uso combinado de pembrolizumab y QT-P presentó una alta respuesta en el desenlace de SG, el cual fue mejor que la combinación de QT-P con placebo, al aumentar en un 20 % la tasa de SG a los 12 meses. Sin embargo, el panel indicó que, dado que el tiempo de seguimiento en el ECA KEYNOTE-189 fue muy corto (mediana de 10.5 meses), no era posible establecer si dicha diferencia entre pembrolizumab con QT-P, y placebo con QT-P, se iban a mantener a largo plazo.

Asimismo, durante la evaluación económica, existió una gran incertidumbre en relación a la costo-efectividad con el uso combinado de pembrolizumab y QT-P, en comparación con QT-P (en el contexto inglés, QT-P incluye el uso de paclitaxel, docetaxol, gemcitabina y vinorelbina; asociado a carboplatino o cisplatino) o en comparación con pembrolizumab en monoterapia (disponible en el sistema de salud inglés), debido a que los datos de SG aún eran inmaduros. En ese sentido, los escenarios de relevancia del presente dictamen planteados por el comité mostraron que los ICER calculados para el uso combinado de pembrolizumab + QT-P vs. QT-P sola se encontraban desde por debajo de £50,000 hasta por encima de £50,000 por QALY, creando una incertidumbre respecto a la costo-efectividad de pembrolizumab a largo plazo. En consecuencia, dado que no era posible establecer que los ICER eran menores a £50,000 por QALY sin una mejor evidencia, los panelistas indicaron que los resultados no eran costo-efectivos luego de tres a cinco años de iniciado el tratamiento. Por ello, realizaron un acuerdo comercial confidencial con la empresa que elabora pembrolizumab, lo incluyeron en el grupo de las drogas para el *end-of-life treatment* (lo que facilita el acceso a terapias de alto costo a los pacientes), y restringieron su uso sólo por dos años.

En conclusión, el panel del NICE recomendó la financiación del uso combinado de pembrolizumab con QT-P como tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP metastásico, EGFR- y ALK-, en el marco de la CDF, luego de recibir un descuento en el precio de lista como parte de un acuerdo comercial confidencial, luego de considerarlo como tratamiento al final de la vida, y luego de restringir su uso hasta por dos años.

---

<sup>16</sup> Según NICE, los criterios para considerar un medicamento como tratamiento al final de la vida son: (i) corta expectativa de vida, menor a 24 meses; (ii) el medicamento ofrece al menos mejorar tres meses la expectativa de vida, según la evidencia a la fecha; (iii) el medicamento está indicado o aprobado para una población pequeña de pacientes.

### iii. Ensayos clínicos:

#### **Gandhi et al., 2018. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer* (KEYNOTE-189)**

El estudio KEYNOTE-189 es un ECA fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que fue financiado por el laboratorio *Merck & Co., Inc.*, fabricante de pembrolizumab. El ECA tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de pembrolizumab + pemetrexed/platino (cisplatino o carboplatino; esquemas de QT-P) frente a placebo + pemetrexed/platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, con EGFR negativo y ALK negativo. Siendo que el 96 % de la población incluida en el ECA KEYNOTE-189 presentaba el subtipo histológico de adenocarcinoma de pulmón, tal como los pacientes de la PICO, los resultados de Gandhi et al., 2018 corresponde a evidencia directa para responder a la pregunta de interés del presente dictamen.

Los criterios de selección fueron pacientes adultos con diagnóstico histológico confirmado de CPCNP no escamoso, EGFR- y ALK-, que no hayan recibido ninguna terapia sistémica para la enfermedad metastásica, que presenten un tumor que pueda ser medible durante el estudio acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST<sup>17</sup> versión 1.1, y con buena funcionalidad (ECOG<sup>18</sup> 0 a 1). Excluyeron a aquellos pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) sintomáticas, si presentaban una historia de neumonitis no infecciosa que requería el uso de corticoides, si presentaba alguna enfermedad autoinmune o recibía algún tratamiento inmunosupresivo, y si había recibido previamente más de 30 Gy de radioterapia al pulmón en los últimos seis meses.

La aleatorización a los tratamientos se realizó en una razón 2:1, y se estratificó según el grado de expresión tumoral del PD-L1 ( $\geq 1$  % vs.  $< 1$  %), el platino indicado en el esquema de QT-P (cisplatino vs. carboplatino) y el uso previo de cigarrillo (nunca vs. uso previo o actual). Los tratamientos asignados fueron pembrolizumab 200 mg o placebo (suero salino) cada tres semanas hasta por 35 ciclos. Ambos grupos de tratamiento recibieron QT-P (pemetrexed/platino), el cual incluyó la administración endovenosa cada tres semanas de cuatro ciclos de la asociación de un platino de elección del investigador (carboplatino a dosis de 5 mg por mL por minuto de área bajo la curva de concentración-tiempo; o cisplatino a dosis de 75 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal) con pemetrexed (500 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal); seguido de pemetrexed endovenoso (500 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal) cada tres semanas. Todos los

<sup>17</sup> Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos.

<sup>18</sup> ECOG: del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*, es una escala que mide el estado funcional el cual incluye niveles del 0 al 5, y un mayor valor indica mayor incapacidad.

pacientes recibieron ácido fólico, vitamina B12 y glucocorticoides previos al uso de pemetrexed, de acuerdo a las guías locales.

Los pacientes recibieron el tratamiento asignado hasta la evidencia de progresión acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1, toxicidad inaceptable, decisión del investigador o decisión del paciente. Si la toxicidad se atribuía claramente a un agente, se podía discontinuar sólo dicho medicamento. Los pacientes asignados a placebo (en combinación con QT-P) podían cruzar de tratamiento (*crossover*) de manera opcional, para recibir pembrolizumab en monoterapia luego de que un grupo de investigadores cegados e independientes verificaba la progresión radiológica. Asimismo, se permitió el uso de terapia subsecuente luego de progresión en los pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P, tanto con pembrolizumab en monoterapia, así como con quimioterapia en doblete basada en platino, quimioterapia en doblete sin platino y otros esquemas de quimioterapia, de acuerdo al criterio del investigador.

El ECA KEYNOTE-189 tuvo dos desenlaces primarios, los cuales fueron la SG<sup>19</sup> y la SLP<sup>20</sup>. Los desenlaces secundarios evaluados fueron: TRO, duración de respuesta, y los EA. Los eventos de progresión se llevaron a cabo por un grupo cegado e independiente de investigadores que analizaron los datos radiológicos de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1. Los desenlaces exploratorios incluyeron la evaluación de la efectividad según el grado de expresión tumoral del PD-L1, y los desenlaces reportados por el paciente (DRP) (i. e. calidad de vida).

Los desenlaces primarios SG y SLP se evaluaron usando la prueba *log-rank*, y la prueba Kaplan-Meier, y se aplicaron los factores de estratificación a todos los análisis de eficacia. Los autores incluyeron en el análisis de eficacia a aquellos pacientes que, luego de progresión, hicieron *crossover* a pembrolizumab en monoterapia o a aquellos que recibieron terapia subsecuente. Se hallaron los *hazard ratio* (HR) y su IC al 95 % asociados con el modelo estratificado de Cox, y se evaluó la magnitud de las diferencias entre los tratamientos con el método de Efron para el manejo de eventos atados.

Los autores pre-especificaron dos análisis interinos y un análisis final para los dos desenlaces primarios de eficacia. Se utilizó el método de Lan DeMets, que aproxima la función de pérdida de O'Brien y Fleming, con el objetivo de controlar el error tipo I a un alfa

---

<sup>19</sup> Se definió a SG como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de muerte por cualquier causa, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión.

<sup>20</sup> Se definió a SLP como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de progresión objetiva o muerte, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión. Los eventos de progresión se llevaron a cabo por un grupo cegado e independiente de investigadores que analizaron los datos radiológicos de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1.

de una cola de 0.025 para SG y SLP, luego de los dos análisis interinos y el análisis final. Es decir, si se observaba una diferencia estadística en uno de los dos desenlaces primarios a favor del grupo pembrolizumab + pemetrexed/platino, el nivel del alfa correspondiente se trasladaría (*rollover rule*) para probar el otro desenlace primario. Así, el error de tipo I total asignado a SLP (0.0095) estuvo sujeto a la transferencia para el análisis de SG, si la prueba de hipótesis de la SLP era positiva. De forma similar, el error tipo I asignado a SG (0.0155) estuvo sujeto a la transferencia para el análisis de la SLP, si la prueba de hipótesis de la SG resultaba positiva. Asimismo, el error tipo I total (0.025) se pudo trasladar al desenlace TRO, luego de que ambos desenlaces, la SG y la SLP, hayan resultado positivos.

En ese sentido, se estableció que el ECA KEYNOTE-189 tendría el poder del 90 % para mostrar un HR de 0.70 con un alfa unilateral de 0.0095 para el desenlace de SLP (basado en 468 eventos), y un HR de 0.70 con un alfa unilateral de 0.0155 para el desenlace SG (basado en 416 muertes), para la comparación entre los dos grupos de tratamiento. Para ello, el tamaño de muestra se estableció en 570 pacientes. El primer análisis interino se llevaría a cabo luego de completar el enrolamiento del total de la muestra y luego de que hayan ocurrido 242 eventos de muerte, o 370 eventos de progresión o muerte. Para el 08 de noviembre del 2017, habían ocurrido 235 eventos de muerte y 410 eventos de progresión o muerte. En consecuencia, basados en el número de eventos observados para ese momento, se realizó el primer análisis interino, con la corrección del alfa unilateral de 0.00559 para el desenlace SLP, y 0.00128 para SG. Cabe resaltar que, si bien los autores indicaron que llevarían a cabo los análisis exploratorios de calidad de vida en el ECA KEYNOTE-189, éstos no han sido reportados de forma completa a la fecha de elaboración del presente dictamen.

Los autores planearon el análisis de eficacia en la población por intención a tratar (ITT)<sup>21</sup>, que consiste en todos los pacientes que fueron aleatorizados al inicio del estudio (410 pacientes en el grupo pembrolizumab + QT-P, y 206 pacientes en el grupo placebo + QT-P) y que fueron seguidos periódicamente para detectar eventos para cada desenlace<sup>22</sup>. La seguridad fue evaluada en los pacientes que, luego de ser aleatorizados, recibieron al menos una dosis del medicamento asignado (población por protocolo). Los EA fueron clasificados según *el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 y monitorizados continuamente durante el período del tratamiento y un periodo de seguimiento luego de la última dosis<sup>23</sup>.

<sup>21</sup> Pacientes que fueron aleatorizados a cada grupo de tratamiento al inicio del estudio.

<sup>22</sup> Los eventos de progresión fueron evaluados según los criterios RECIST versión 1.1, a través de imágenes radiológicas llevadas a cabo en la semana 6, 12, luego cada nueve semanas hasta la semana 48, y posteriormente cada 12 semanas. Durante el seguimiento, los pacientes fueron contactados cada 12 semanas para evaluar la sobrevida.

<sup>23</sup> Los EA serios se siguieron hasta 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio, los otros EA se monitorizaron hasta 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio.

## Resultados

Entre febrero del 2016 y marzo del 2017, 616 pacientes fueron aleatorizados a los grupos pembrolizumab + QT-P (410 pacientes) y placebo + QT-P (206 pacientes). De ellos, la mayor parte de los pacientes con CPCNP no escamoso avanzado presentaron el subtipo histológico de adenocarcinoma de pulmón (96.1 %). Sin embargo, se evidenció que hubo algunas diferencias en las características basales entre los grupos de tratamiento, siendo que se incluyeron en el grupo pembrolizumab + QT-P una mayor proporción de varones (62.0 % vs. 52.9 %), norteamericanos (27.1 % vs. 22.3 %), con un mejor estado funcional ECOG 0 (45.4 % vs. 38.8 %), mayores de 65 años (52.0 % vs. 44.2 %), que en el grupo placebo + QT-P.

La publicación de Gandhi et al., 2018 reporta una mediana de seguimiento fue de 10.5 meses (rango de 0.2 a 20.4 meses). La duración de los tratamientos tuvo una media de 7.4 meses en el grupo pembrolizumab + QT-P y 5.4 meses en el grupo placebo + QT-P. Al momento del corte para el presente análisis interino, una mayor proporción de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P continuaba en su respectivo grupo de tratamiento asignado durante la aleatorización (33.4 % vs. 17.5 %) y habían recibido los cuatro esquemas de platinos (cisplatino o carboplatino), establecidos en el protocolo (82.5 % vs. 74.3 %). Mientras tanto, 221 pacientes (35.9 %) de la población total del ECA KEYNOTE-189 recibió al menos una terapia subsecuente luego de discontinuar el tratamiento asignado (ya sea por progresión tumoral, intolerancia al medicamento u otra razón), siendo mayor dicha proporción en los pacientes del grupo placebo + QT-P (30.5 % vs. 46.6%). Al respecto, se constató que, luego de progresión, un gran número de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P recibió, como tratamiento subsecuente, diferentes esquemas de quimioterapia en doblete (10.2 % vs. 2.4 %) y quimioterapia en monoterapia (12.7 % vs. 2.4 %), según el criterio del investigador; mientras que la mayoría de pacientes del grupo placebo + QT-P recibió inmunoterapia (5.4 % vs. 40.3 %), siendo pembrolizumab en monoterapia el agente más usado (1.7 % vs. 33.5 %), según lo establecido en el protocolo.

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. Entre ellos tenemos los de eficacia (SG y SLP) y los de seguridad (EA), evaluados en la población total del estudio (ITT). Los resultados de calidad de vida aún no han sido publicados a la fecha.

### ***Sobrevida global (SG)***

Al momento del análisis, los autores del ECA KEYNOTE-189 estimaron que a los 12 meses, el 69.2 % (IC 95 % 64.1 – 73.8) de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P y el 49.4% (IC 95 % 42.1 – 56.2) de pacientes en el grupo placebo + QT-P se encontraban vivos. Así, reportaron que, mientras que la mediana de SG no fue alcanzada en el grupo

pembrolizumab + QT-P, en el grupo placebo + QT-P fue de 11.3 meses (IC 95 % 8.7 – 15.1) (HR de muerte 0.49, IC 95 % 0.38 – 0.64;  $p < 0.001$ ).

Teniendo en cuenta los datos proporcionados por la página web [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>24</sup>, el Equipo Técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de muerte entre los grupos de tratamiento. Así, se tiene que el 30.2 % (124/410) de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P, y el 51.0 % (105/206) de pacientes del grupo placebo + QT-P, fallecieron al cierre de la data (RR 0.59; IC 95 % 0.49 – 0.72;  $p < 0.0001$ )<sup>25</sup>.

### ***Sobrevida libre de progresión (SLP)***

Al momento del análisis, los autores del ECA KEYNOTE-189 estimaron que, a los 12 meses, el 34.1 % (IC 95 % 28.8 – 39.5) de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P y el 17.3 % (IC 95 % 12.0 – 23.5) de pacientes en el grupo placebo + QT-P se encontraban vivos o libres de progresión. Así, reportaron que, mientras que la mediana de SLP fue de 8.8 meses (IC 95 % 7.6 – 9.2) en el grupo pembrolizumab + QT-P, en el grupo placebo + QT-P fue de 4.9 meses (IC 95 % 4.7 – 5.5) (HR de muerte o progresión 0.52, IC 95 % 0.43 – 0.64;  $p < 0.001$ ).

Teniendo en cuenta los datos proporcionados por Gandhi et al. (2018), el Equipo Técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de muerte o progresión entre los grupos de tratamiento. Así, se tiene que el 65.9 % (270/410) de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P y el 82.7 % (170/206) de pacientes del grupo placebo + QT-P fallecieron o presentaron progresión al cierre de la data (RR 0.80; IC 95 % 0.73 – 0.88;  $p < 0.0001$ )<sup>26</sup>.

### ***Calidad de vida***

A la fecha, no se han publicado los resultados completos de calidad de vida del ECA KEYNOTE-189.

### ***Eventos adversos (EA)***

En general, no se reportaron diferencias en la proporción de EA totales (404/410, 98.5 % vs. 200/206, 97.1 %), EA serios<sup>27</sup> (202/410, 49.3 % vs. 95/206, 46.1 %), EA severos (de

<sup>24</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02578680>

<sup>25</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 124 105 286 101, level (95)`.

<sup>26</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 270 170 140 36, level (95)`.

<sup>27</sup> EA que resulta en muerte, o amenaza de muerte, o que requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria por más de 24 horas, o que resulta en una incapacidad significativa o persistente o que interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida cotidiana, o que causa trastornos congénitos o defectos del nacimiento. Datos según la página web [clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02578680](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02578680)

grado 3 o mayor)<sup>28</sup> (272/410 66.3 % vs. 133/206, 64.6 %), ni EA fatales (27/410, 6.6 % vs. 12/206, 5.8 %) entre los grupos pembrolizumab + QT-P y placebo + QT-P.

Así, se tiene que, entre los EA serios más frecuentes del ECA KEYNOTE-189 se destacan anemia (12/410, 2.9 % vs. 10/206, 4.9 %), neutropenia (10/410 2.4 % vs. 1/206, 0.5 %), trombocitopenia (13/410, 3.2 % vs. 5/206, 2.4 %), diarrea (15/410, 3.7 % vs. 6/206, 2.9 %), vómitos (8/410 2.0 % vs. 5/206, 2.4 %), náuseas (4/410, 1.0 % vs. 6/206, 2.9 %), pirexia (9/410, 2.2 % vs. 3/206, 1.5 %), neumonía (23/410, 5.6 % vs. 17/206, 8.3 %), disnea (5/410, 1.2 % vs. 5/206, 2.4 %), daño renal agudo (8/410, 2.0 % vs. 0/206, 0 %), efusión pleural (6/410, 1.5 % vs. 4/206, 1.9 %), neumonitis (12/410, 3.0 % vs. 4/206, 1.9 %) y embolismo pulmonar (5/410, 1.2 % vs. 4/206, 1.9 %). Cabe resaltar que no se presentaron diferencias en ninguno de los EA serios entre los grupos de tratamiento, excepto por el EA serio neutropenia febril, el cual fue más frecuente en el grupo pembrolizumab + QT-P, con diferencias estadísticamente significativas (23/410, 5.6 % vs. 4/206, 1.9 %,  $p = 0.0374$ )<sup>29</sup>. También se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de discontinuación del tratamiento por EA (112/410, 27.3 % vs. 30/206, 14.6 %, RR 1.9, IC 95 % 1.3 – 2.7,  $p = 0.0004$ )<sup>30</sup>, con resultados desfavorables para el grupo pembrolizumab + QT-P.

De este modo, los datos reportados a la fecha del ECA KEYNOTE-189 respecto a la seguridad muestran una mayor tasa de discontinuación del tratamiento por EA y del EA serio neutropenia febril, en el grupo pembrolizumab + QT-P, en comparación con el grupo placebo + QT-P. Mientras que, no se presentaron diferencias entre los grupos de tratamiento en los otros desenlaces clave de seguridad tales como EA serios, EA severos y EA fatales.

### **Análisis crítico**

Es importante considerar que en la evaluación de los resultados del ECA KEYNOTE-189 existen limitaciones que generan incertidumbre alrededor del beneficio clínico neto del uso combinado de pembrolizumab y QT-P, comparado con QT-P y placebo, respecto a los desenlaces de interés de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como son los desenlaces de SG, calidad de vida, y de seguridad. En primer lugar, se tiene que los resultados mostrados en Gandhi et al., 2018 son prematuros, es decir, corresponden a un primer análisis interino luego de un corto período de seguimiento (alrededor de 10 meses), con una madurez de la data de mortalidad al 55 %. Al respecto, se conoce que los estudios

---

<sup>28</sup> EA grado 3: EA severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida, EA grado 4: EA que tiene consecuencias que pondrían en peligro la vida, por lo que se requiere alguna intervención de urgencia; EA grado 5: EA que podría resultar en muerte.

<sup>29</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 23 4 387 202, level (95), exact.`

<sup>30</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 112 30 298 176, level (95), exact.`

truncados o los análisis prematuros sobreestiman los efectos, lo cual, según Bassler et al., 2010, ha sido calculado en alrededor del 29 % (Bassler et al. 2010). Luego de realizar la corrección por la sobrestimación, no se observó alguna diferencia en los desenlaces de SLP (IC 95 % 1.03 – 1.24) y SG (IC 95 % 0.69 – 1.01) entre los grupos de tratamiento. Así, como se puede apreciar, los análisis prematuros de los estudios clínicos reportan resultados sobreestimados que podrían conllevar a falsas inferencias y a problemas en la interpretación apropiada de los hallazgos, así como problemas éticos al garantizar beneficios promisorios que no serían ciertos (Briel et al. 2012). En ese sentido, el IETSI se mantiene expectante de los resultados finales del ECA KEYNOTE-189, para evaluar de forma adecuada si existe alguna diferencia en los desenlaces de SG y SLP en la población total del estudio.

Adicional a ello, existe una serie de amenazas a la validez interna del ECA KEYNOTE-189 que reduce la confiabilidad de sus resultados. En primer lugar, se evidenció desbalances en las características basales de los grupos de tratamiento del ECA KEYNOTE-189, reportadas en la publicación de Gandhi et al. (2018), los cuales son considerados confusores fuertes. Es decir, una mayor proporción de pacientes del sexo masculino (62.0 % vs. 53 %), mayores de 65 años (52.0 % vs. 44.0 %), con un mejor estado funcional (i. e. ECOG 0; 45.4 % vs. 38.8 %), enrolados en Norteamérica (27.1 % vs. 22.3 %), fueron incluidos en el grupo de intervención pembrolizumab + QT en comparación con el grupo control placebo + QT-P. Ello aumenta el riesgo de sesgo de selección en el ECA KEYNOTE-189. Siendo que, existe evidencia empírica que indicaría que el sexo y el estado funcional son factores asociados a supervivencia de los pacientes con CPCNP (Radkiewicz et al. 2019; Simmons et al. 2015).

En segundo lugar, es importante recalcar que hubo diferencias de relevancia en los tratamientos subsecuentes indicados por los investigadores entre los grupos de comparación del ECA KEYNOTE-189. Por un lado, una mayor proporción de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P recibió quimioterapia en doblete (10.2 % vs. 2.4 %) y quimioterapia en monoterapia (12.7 % vs. 2.4 %) luego de progresión. Mientras que, una mayor proporción de pacientes del grupo placebo + QT-P recibió inmunoterapia (5.4 % vs. 40.3 %) luego de progresión, siendo pembrolizumab en monoterapia el agente más indicado (1.7 % vs. 33.5 %). En ese sentido, se tiene un alto riesgo de sesgo del investigador en los resultados del ECA KEYNOTE-189, lo que aumenta la incertidumbre sobre las diferencias reportadas en la SG entre los grupos de tratamiento. En consecuencia, no sería posible determinar el beneficio neto en la SG del uso combinado de pembrolizumab + QT-P, en comparación con placebo + QT-P, en los pacientes de la población de la pregunta PICO.

Con respecto a la SLP, luego de la corrección por sobrestimación, no habría diferencias entre pembrolizumab + QT-P vs. placebo + QT-P, en la población total del ECA KEYNOTE-

189. Asimismo, a la fecha no se cuenta con evidencia científica que haya establecido la validez de la SLP como desenlace intermedio de la SG o de la calidad de vida, en los pacientes con CPCNP avanzado, con EGFR y ALK negativos. En ese sentido, se recomienda el uso de la SG como desenlace final de relevancia clínica, de los estudios que evalúen tratamientos para los pacientes con CNCNP (Cheema y Burkes 2013). En consecuencia, no se ha podido establecer un beneficio respecto a la SLP, como desenlace subrogado de los desenlaces de relevancia clínica, tales como la SG y la calidad de vida, para la población de la pregunta PICO.

En relación con los EA, los resultados del ECA KEYNOTE-189 no ha mostrado que el uso combinado de pembrolizumab + QT-P brinde ventajas adicionales en comparación con el uso de placebo + QT-P respecto a los desenlaces clave de seguridad. Ello porque, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento con respecto a los EA serios (49 % vs. 46 %), EA totales (99 % vs. 97 %), EA fatales (7 % vs. 6 %) ni en los EA severos (66 % vs. 65 %). Sí se encontraron diferencias significativas en la tasa de discontinuación del tratamiento por EA (27 % vs. 15 %;  $p = 0.00004$ ), y en la proporción de pacientes que presentaron el EA serio neutropenia febril (6 % vs. 2 %;  $p = 0.0374$ ), con resultados desfavorables para el grupo pembrolizumab + QT-P. No es posible evaluar si los resultados de seguridad se condicen con los resultados de calidad de vida del ECA KEYNOTE-189, ya que éstos aún no han sido completamente publicados. En consecuencia, con los datos disponibles a la fecha del ECA KEYNOTE-189, no es posible determinar si el uso pembrolizumab + QT-P brinda una ventaja adicional en comparación con el uso de placebo + QT-P en la población de la pregunta PICO.

En resumen, con los datos del ECA KEYNOTE-189 disponibles a la fecha no es posible determinar un balance riesgo beneficio favorable con el uso combinado de pembrolizumab + QT-P, en comparación con placebo + QT-P en nuestra población de interés. Dado que, según la publicación de Gandhi et al., 2018, donde se muestran datos prematuros del ECA KEYNOTE-189, no se tendrían diferencias en relación con la SLP y la SG entre los grupos de tratamiento luego de ajustar los datos por sobrestimación. Asimismo, hubo una serie de errores sistemáticos introducidos en el análisis del ECA KEYNOTE-189 que reducen la validez interna de los resultados de SG para nuestra población de interés. Además, a la fecha, no se han publicado los resultados completos de las escalas de calidad de vida del ECA KEYNOTE-189. Y, en relación con la seguridad, se encontró una mayor proporción de pacientes en el grupo pembrolizumab + QT-P que discontinuaron el tratamiento a causa de EA y que presentaron el EA serio neutropenia febril.

## V. DISCUSIÓN

### **Comentarios sobre la evidencia**

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad del uso combinado de pembrolizumab + QT-P, en comparación con placebo + QT-P, como primera línea de tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura que permitió la identificación de cuatro GPC, tres ETS y un ECA fase III (KEYNOTE-189) que aportan información con relación a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

El ECA KEYNOTE-189 es un estudio de fase III, doble ciego, multicéntrico, y financiado por el fabricante de pembrolizumab, *Merck & Co Inc.*, que evaluó la eficacia y seguridad de uso combinado de pembrolizumab + pemetrexed/platino (QT-P), comparado con placebo + QT-P, en pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-, sin tratamiento sistémico previo. Dado que casi la totalidad de los pacientes incluidos en el ECA KEYNOTE-189 presentaron adenocarcinoma de pulmón, dicho estudio se consideró como evidencia directa para fines del presente dictamen.

La publicación de Gandhi et al., (2018) muestra los resultados del primer análisis interino del ECA KEYNOTE-189, luego de una mediana de 10.5 meses de seguimiento, y con una madurez de la data de mortalidad al 55 %. Dichos autores reportaron que una menor proporción de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P habían fallecido, en comparación con los pacientes del grupo placebo + QT-P (30.2 % vs. 51.0 %; RR 0.59; IC 95 % 0.49 – 0.72;  $p < 0.0001$ ). Asimismo, una menor proporción de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P habían fallecido o progresado, en comparación con el grupo placebo + QT-P (65.9 % vs. 82.7 %; RR 0.80; IC 95 % 0.73 – 0.88;  $p < 0.0001$ ). Además, si bien se encontró una similar proporción de EA totales (98.5 % vs. 97.1 %), EA serios (49.3 % vs. 46.1 %), EA severos (66.3 % vs. 64.6 %) y EA fatales (6.6 % vs. 5.8 %) entre los grupos de tratamiento; se presentó una mayor tasa de discontinuación del tratamiento (27.3 % vs. 14.6 %,  $p = 0.0004$ ) y de neutropenia febril como EA serio (5.6 % vs. 1.9 %,  $p = 0.0374$ ), en el grupo pembrolizumab + QT-P, comparado con placebo + QT-P. Cabe mencionar que no se han reportado los resultados de calidad de vida del ECA KEYNOTE-189 en la publicación de Gandhi et al. (2018).

Al respecto, es importante indicar que dichos análisis son preliminares o inmaduros, los cuales sobreestiman los resultados en alrededor del 29 % (Bassler et al. 2010). Así, luego de realizar la corrección por sobrestimación, no se observaría ninguna diferencia en la SLP (IC 95 % 1.03 – 1.24), ni en la SG (IC 95 % 0.69 – 1.01) entre los grupos de tratamiento del ECA KEYNOTE-189. Es importante considerar que el reporte prematuro de los estudios puede llevar a falsas inferencias y a problemas en la interpretación apropiada de los

resultados, por lo tanto se queda a la expectativa de los resultados finales del ECA KEYNOTE-189 para determinar si existen diferencias en los desenlaces de SG y SLP entre el uso de pembrolizumab + QT-P vs. placebo + QT-P, en la población total del estudio.

Asimismo, es menester considerar las amenazas a la validez interna del estudio ECA KEYNOTE-189, que reducen la confiabilidad de sus resultados. En primer lugar, hubo desbalances en las características basales de los grupos de tratamiento reportadas en Gandhi et al., (2018) respecto al sexo, edad, estado funcional y región geográfica de enrolamiento, las cuales son variables confusoras fuertes para el análisis de SG, y aumentan el riesgo de sesgo de selección en los resultados del ECA KEYNOTE-189. Además, el 35.9 % del total de pacientes del ECA KEYNOTE-189 recibió al menos una terapia subsecuente luego de discontinuar el tratamiento asignado, con diferencias considerables entre los grupos del estudio, en la elección, por parte del investigador, de dichas terapias subsecuentes. Es decir, luego de progresión, una gran proporción de pacientes del grupo pembrolizumab + QT-P recibió un segundo esquema de quimioterapia (22.9 % vs. 4.8 %); mientras que la mayoría de los pacientes del grupo placebo + QT-P (1.7 % vs. 33.5 %) recibió pembrolizumab en monoterapia. Estas diferencias en los tratamientos subsecuentes dificultan la interpretación de los resultados obtenidos.

Con respecto a la SLP, tal como ha sido mencionado anteriormente, no habría diferencias entre los grupos pembrolizumab + QT-P vs. placebo + QT-P, luego de la corrección por sobrestimación. Además, es necesario que los desenlaces intermedios, tal como la SLP, sean validados previamente para establecer si éstos pueden ser usados como subrogados de desenlaces de relevancia clínica para el paciente. También se recomienda que se definan los escenarios en donde existiría una correlación entre la SLP y los desenlaces de alta relevancia clínica, tales como la SG y la calidad de vida (Cheema y Burkes 2013). Dicho esto, es de notar que no se cuenta con evidencia científica que haya determinado la validez de la SLP como desenlace subrogado de SG o calidad de vida para los pacientes con CPCNP.

En relación con la calidad de vida, aún no han sido publicados los resultados completos de las escalas de calidad de vida utilizadas en el ECA KEYNOTE-189. Sólo se cuenta con los datos preliminares de un poster que brindan resultados parciales de la escala *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30)* luego de 12 y 21 semanas de tratamiento (Garassino et al. 2018). Dichos resultados mostraron que los cambios en las diferencias medias del dominio de estado de salud global del QLQ-C30, al comparar los grupos pembrolizumab + QT-P vs. placebo + QT-P, tanto a la semana 12 (diferencia media de 3.58; IC 95 % -0.05 – 7.22) y a la semana 21 (diferencia media de 5.27; IC 95 % 1.07 – 9.47) de tratamiento no resultaron clínicamente relevantes (los cambios en las escalas QLQ-C30 se consideran clínicamente relevantes cuando son mayores a 10 puntos (Osoba et al. 1998)).

Con respecto a la seguridad, si bien se encontró una similar proporción de EA totales, EA serios, EA severos y EA fatales entre los grupos de tratamiento, se presentó una mayor tasa de discontinuación del tratamiento por EA (27.3 % vs. 14.6 %) y de neutropenia febril como EA serio (5.6 % vs. 1.9 %), en el grupo pembrolizumab + QT-P, comparado con placebo + QT-P, en la población total del ECA KEYNOTE-189.

En relación con las GPC incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, elaboradas por la NCCN de Estados Unidos, la ESMO de Europa, la SEOM de España, y la ASCO de Estados Unidos, todas recomiendan a la QT-P como tratamiento de primera línea para la población de la pregunta PICO. Cabe indicar que las GPC de la NCCN y la ESMO la recomiendan cuando existe contraindicación de uso de pembrolizumab. Mientras que, con relación al uso combinado de pembrolizumab + QT-P, las GPC de la NCCN, ESMO y SEOM la recomiendan para el tratamiento de la población de la pregunta PICO basados en la evidencia procedente del ECA KEYNOTE-189, tras resaltar las ventajas en los desenlaces de SG, SLP y TRO. Al respecto, es importante indicar que los resultados presentados en el ECA KEYNOTE-189 son prematuros. Y que, luego del ajuste por sobrestimación, no se presentaron diferencias respecto a la SLP ni SG en la población total del estudio. Asimismo, la GPC de la ASCO argumentó que, a la fecha de su elaboración, los datos disponibles del ECA KEYNOTE-021 mostraban un balance riesgo beneficio desfavorable para pembrolizumab + QT-P, en comparación con QT-P sola, dado que dicho tratamiento combinado no había mostrado beneficios en la SG, mientras que producía una mayor cantidad de EA. En consecuencia, las recomendaciones de las GPC deben ser interpretadas con precaución, luego de considerar que con la evidencia disponible a la fecha aún se desconoce si existe un beneficio neto con el uso combinado de pembrolizumab + QT-P en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG y la calidad de vida.

Con respecto a las ETS incluidas, los análisis económicos de los comités de SMC de Escocia, de CADTH de Canadá, y de NICE del Reino Unido mostraron que el uso combinado de pembrolizumab + QT-P no era un tratamiento costo-efectivo en comparación con la QT-P sola o con pembrolizumab en monoterapia, como tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK- (población que corresponde de manera exacta a la población de interés del presente dictamen). Los comités de las tres agencias indicaron que los datos de SG provenientes del ECA KEYNOTE-189 aún eran prematuros y dudaron sobre su futura validez. En ese sentido, los comités de SMC y NICE realizaron consideraciones adicionales para mejorar los análisis económicos, tales como (i) realizar un acuerdo comercial con la empresa que fabrica pembrolizumab (*Merck*) el cual incluyó un descuento en el precio del medicamento, e (ii) incluir a pembrolizumab como tratamiento para el final de la vida. Adicionalmente, el comité de SMC incluyó a pembrolizumab en el grupo de drogas ultra-huérfanas, no obstante, dichas consideraciones no alcanzaron para mejorar los análisis de costo-efectividad entre

pembrolizumab + QT-P vs. QT-P sola para el sistema de salud escocés. Por otro lado, el comité de NICE sí recomendó el uso combinado de pembrolizumab + QT-P para los pacientes con CPCNP no escamoso metastásico, EGFR- y ALK-, pero solo luego de restringir su uso hasta por dos años. Por lo tanto, es importante valorar los resultados de las ETS incluidas en el cuerpo de evidencia del presente dictamen teniendo en cuenta el contexto sanitario de cada país.

### ***Comentarios finales del IETSI***

En resumen, la evidencia principal a la fecha proviene del ECA KEYNOTE-189, cuyos resultados han sido publicados luego de una mediana de seguimiento de 10.5 meses, y una madurez de la data de mortalidad del 55 %. Dichos hallazgos muestran un balance riesgo beneficio incierto entre pembrolizumab + QT-P en comparación con placebo + QT-P en la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Esto debido a que, luego del ajuste por sobrestimación, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la SG ni en la SLP entre los grupos de tratamiento. Asimismo, se introdujo una serie de amenazas a la validez interna del ECA KEYNOTE-189 que reducen la confiabilidad de sus resultados. Por ejemplo, se reportó la presencia de confusores fuertes en los análisis del estudio, al existir desbalances de relevancia clínica en las características basales entre los grupos de tratamiento. Además, hubo diferencias considerables en la elección de las distintas terapias subsecuentes entre los grupos de tratamiento, lo que cual dificulta la interpretación de los resultados. Adicionalmente, si bien no se han publicado los resultados completos de las escalas de calidad de vida del ECA KEYNOTE-189, el reporte parcial de dichas escalas no mostró diferencias de relevancia clínica entre los grupos de tratamiento en el dominio de estado de salud global luego de 12 y 21 semanas. Por otro lado, los resultados de seguridad reportaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la discontinuación del tratamiento a causa de EA y al EA serio neutropenia febril, las cuales fueron más frecuentes en el grupo pembrolizumab + QT-P, con lo cual se tendría un perfil de seguridad desfavorable en comparación con el uso de placebo + QT-P en la población de la pregunta PICO.

Por todo lo mencionado, no existen argumentos técnicos que justifiquen la aprobación del uso de pembrolizumab + QT-P sobre el uso de la QT-P sola en la población de la pregunta PICO. Dado que, la evidencia disponible a la fecha no ha mostrado un beneficio neto en los desenlaces de alta relevancia clínica como la SG y la calidad de vida, con pembrolizumab + QT-P. Asimismo, pembrolizumab es un medicamento de muy alto costo (costo anual de S/ 378,436.80 por paciente) y su aprobación pondría en riesgo el financiamiento de otros medicamentos que sí han mostrado ofrecer un beneficio para la salud de los asegurados. Además, se debe considerar que la QT-P, disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, cuenta con amplia experiencia de uso por parte de los especialistas en la

institución y es recomendada ampliamente en las GPC internacionales para la población de la PICO.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab + QT-P para el manejo de primera línea de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-. La información pendiente del ECA KEYNOTE-189 sobre la SG y calidad de vida, será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento al terminar la vigencia de este dictamen preliminar (dos años a partir de la fecha de publicación).

## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad con relación a la eficacia y seguridad de pembrolizumab + QT-P comparado con placebo + QT-P, en pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-.
- La evidencia principal que responde a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen proviene del ECA de fase III KEYNOTE-189, el cual es un estudio doble ciego, multicéntrico, y financiado por el fabricante de pembrolizumab, *Merck & Co., Inc.*, que evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab + pemetrexed/platino (QT-P) comparado con placebo + pemetrexed/platino, en pacientes con CPCNP no escamoso, EGFR- y ALK-, que no hayan recibido ninguna terapia sistémica para la enfermedad metastásica.
- Con la evidencia disponible a la fecha procedente del ECA KEYNOTE-189, la cual corresponde a un análisis preliminar, luego de una mediana de 10.5 meses de seguimiento, con una madurez de la data de mortalidad al 55 %, no es posible determinar un beneficio neto con pembrolizumab + QT-P, en comparación con placebo + QT-P, con respecto a desenlaces clínicamente relevantes como la calidad de vida o la SG. Esto debido a que, luego de la corrección por sobrestimación, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la SG ni en la SLP entre los grupos de tratamiento. Asimismo, hubo confusores fuertes en el análisis de SG, como consecuencia de desbalances en la aleatorización que se tradujo en diferencias en las características basales entre los grupos de tratamiento. También hubo un alto cruzamiento entre los grupos de tratamiento, con diferencias considerables en la elección de los esquemas de terapia subsecuente luego de progresión tumoral.
- Los resultados de seguridad del ECA KEYNOTE-189 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las tasas de EA totales, EA serios, EA fatales y EA severos. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de discontinuación del tratamiento por EA y en la proporción de pacientes que presentaron el EA serio neutropenia febril, con resultados desfavorables para el grupo pembrolizumab + QT-P. Por lo tanto, la evidencia disponible a la fecha indicaría que el uso de pembrolizumab + QT-P tendría un perfil de seguridad desfavorable en comparación con el uso de placebo + QT-P en la población de la pregunta PICO.

- Con todo ello, existe incertidumbre respecto al balance riesgo beneficio entre el uso combinado de pembrolizumab + QT-P, en comparación con placebo + QT-P, en el tratamiento de pacientes de la población PICO de interés para el presente dictamen. A ello se le suma el alto costo del medicamento (aproximadamente, S/ 378,436.80 anuales por paciente), por lo que su aprobación no sería una decisión costo-oportuna para un sistema público de salud como es EsSalud. Asimismo, actualmente se encuentra disponible en la institución la QT-P como alternativa de tratamiento, la cual también es recomendada en las GPC internacionales.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab + QT-P para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR- y ALK-.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Se queda a la espera a los resultados finales de SG y a la publicación completa de los resultados de calidad de vida provenientes del ECA KEYNOTE-189.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Addeo, Alfredo, Giuseppe Luigi Banna, Giulio Metro, y Massimo Di Maio. 2019. «Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis.» *Frontiers in Oncology* 9: 264. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00264>.

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

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

Borghaei H, Langer CJ. 2018. «24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer.» *Journal of Thoracic Oncology*.

Briel, Matthias, Dirk Bassler, Amy T. Wang, Gordon H. Guyatt, y Victor M. Montori. 2012. «The Dangers of Stopping a Trial Too Early.» *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 94 Suppl 1 (julio): 56-60. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.01412>.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019. «Keytruda for Non-Squamous NSCLC». 13 de marzo de 2019. <https://www.cadth.ca/keytruda-non-squamous-nsclc-details>.

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

Chen, Rui, Xiaoming Hou, Liping Yang, y Da Zhao. 2019. «Comparative Efficacy and Safety of First-Line Treatments for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *Thoracic Cancer* 10 (4): 607-23. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12971>.

Dafni, Urania, Zoi Tsourti, Katerina Vervita, y Solange Peters. 2019. «Immune Checkpoint Inhibitors, Alone or in Combination with Chemotherapy, as First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. A Systematic Review and Network Meta-Analysis.» *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 134 (agosto): 127-40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.029>.

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

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

FDA. 2018. «The Drug Development Process - Step 3: Clinical Research». WebContent. 4 de enero de 2018. [https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405622.htm#Clinical\\_Research\\_Phase\\_Studies](https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405622.htm#Clinical_Research_Phase_Studies).

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

Gandhi, Leena, Delvys Rodriguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flavia De Angelis, Manuel Domine, et al. 2018. «Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer.» *The New England Journal of Medicine* 378 (22): 2078-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.

Garassino, Marina Chiara, Delvys Rodriguez-Abreu, Shirish M. Gadgeel, Emilio Esteban González, Enriqueta Felip, Flavia De Angelis, Manuel Domine, et al. 2018. «Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC.» *Journal of Clinical Oncology* 36 (15\_suppl): 9021-9021. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9021](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9021).

Hanna, Nasser, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, et al. 2017. «Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (30): 3484-3515. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6065>.

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

Langer CJ, Gadgeel SM. 2016. «Carboplatin and Pemetrexed with or without Pembrolizumab for Advanced, Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomised, Phase 2 Cohort of the Open-Label KEYNOTE-021 Study». *Lancet Oncology*.

Majem, M., O. Juan, A. Insa, N. Reguart, J. M. Trigo, E. Carcereny, R. García-Campelo, Y. García, M. Guirado, y M. Provencio. 2018. «SEOM Clinical Guidelines for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (2018)». *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, noviembre. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>.

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2019. «Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2019 – August 12, 2019». 12 de agosto de 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).

NICE, National Institute for Health Care Excellence. 2019. «Pembrolizumab with Pemetrexed and Platinum Chemotherapy for Untreated, Metastatic, Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer». 10 de enero de 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557/chapter/1-Recommendations#>.

Osoba, D., G. Rodrigues, J. Myles, B. Zee, y J. Pater. 1998. «Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (1): 139-44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>.

Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, et al. 2018. «Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Supplement\_4): iv192-237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.

Radkiewicz, Cecilia, Paul William Dickman, Anna Louise Viktoria Johansson, Gunnar Wagenius, Gustaf Edgren, y Mats Lambe. 2019. «Sex and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer: A Nationwide Cohort Study». *PloS One* 14 (6): e0219206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219206>.

Simmons, Claribel P., Filippos Koinis, Marie T. Fallon, Kenneth C. Fearon, Jo Bowden, Tora S. Solheim, Bjorn Henning Gronberg, Donald C. McMillan, Ioannis Gioulbasanis, y Barry J. Laird. 2015. «Prognosis in Advanced Lung Cancer--A Prospective Study Examining Key Clinicopathological Factors». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 88 (3): 304-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.03.020>.

SMC, Scottish Medicine Consortium. 2019. «Pembrolizumab (Keytruda)». Scottish Medicine Consortium. 11 de febrero de 2019. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-smc2127/>.

Wang X-J, Lin J.-Z. 2019. «First-Line Checkpoint Inhibitors for Wild-Type Advanced Non-Small-Cell Cancer: A Pair-Wise and Network Meta-Analysis». *Immunotherapy* 11 (4): 311-20.

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> ) Fecha de búsqueda: 11 de agosto del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	Search (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [TIAB] OR Carcinoma* Non Small Cell Lung [tiab] OR Carcinoma* Non-Small-Cell Lung [TIAB] Nonsmall Cell Lung Cancer* [tiab] OR Non-small Cell Lung Cancer* [TIAB] OR Non small Cell Lung Cancer* [TIAB])	49221
	#2	Search (osimertinib [tiab] OR Tagrisso [TIAB])	490
	#3	Search ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	516736
	#4	Search systematic [sb]	123302
	#5	#3 OR #4	634105
	#6	##1 AND #2 AND #5	6

**Tabla 2.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> ) Fecha de búsqueda: 11 de agosto del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	carcinoma, non-small-cell lung OR carcinoma* non small cell lung OR carcinoma* non-small-cell lung OR nonsmall cell lung cancer* OR non-small cell lung cancer* OR non small cell lung cancer*	9297
	#2	osimertinib OR tagrisso	101
	#3	T790M	140
	#4	#1 AND #2 AND #3	61

**Tabla 3.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS ( <a href="http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es">http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es</a> ) Fecha de búsqueda: 11 de agosto del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	(tw:(carcinoma, non-small-cell lung OR carcinoma* non small cell lung OR carcinoma* non-small-cell lung OR nonsmall cell lung cancer* OR non-small cell lung cancer* OR non small cell lung cancer*)) AND (tw:(osimertinib OR tagrisso)) AND (instance:"regional")	0

**Tabla 4.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en TRIPDATABASE

<b>Base de datos</b>	<b>TRIPDATABASE</b> ( <a href="https://www.tripdatabase.com/#pico">https://www.tripdatabase.com/#pico</a> ) <b>Fecha de búsqueda:</b> 11 de agosto del 2019.		<b>Resultados</b>
<b>Estrategia</b>	#1	(title:(carcinoma, non-small-cell lung OR carcinoma* non small cell lung OR carcinoma* non-small-cell lung OR nonsmall cell lung cancer* OR non-small cell lung cancer* OR non small cell lung cancer*) AND (T790M))(title:osimertinib OR tagrisso)	26