



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres”
“AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL”

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 005-2022

**Pembrolizumab asociado a
quimioterapia en pacientes con
cáncer de pulmón de células no
pequeñas avanzado con expresión
PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido,
sin mutación del EGFR/ALK**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 1 de marzo del 2022

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 005-2022 Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK. Lima, marzo de 2022.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK

Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	6
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	8
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	17
VIII.	RESUMEN DE COSTOS	17
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	18
X.	DISCUSIÓN.....	18
XI.	CONCLUSIONES	21

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas a nivel mundial. Los reportes de Globocan determinaron que el cáncer de pulmón fue la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el año 2020 en ambos sexos, con aproximadamente 2,206,771 casos nuevos reportados. La mortalidad alcanzada por cáncer de pulmón es la más alta, registrando aproximadamente 1,796,144 de personas fallecidas en el año 2020. En nuestro país, los registros publicados por Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) sobre los casos nuevos diagnosticados durante el periodo 2009-2018, determinan que el cancer de pulmón es la novena neoplasia más frecuentemente diagnosticada. En la última década se han estudiado múltiples agentes que puedan impactar positivamente en la supervivencia de los pacientes con CPCNP.
- Guías internacionales (NCCN, ASCO, ESMO, NICE) recomiendan la aplicación de pembrolizumab-quimioterapia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK con expresión PD-L1 < 50%, mientras que la guía ASCO sugiere que pacientes seleccionados pueden recibir la combinación pembrolizumab-quimioterapia, aunque no se haya logrado determinar la expresión del PD-L1. El sumario Uptodate determina que la aplicación pembrolizumab-quimioterapia es nuestra opción de tratamiento preferida para aquellos con expresión de PD-L1 < 50%, la sugieran en casos con expresión de PD-L1 baja o ausente y casos seleccionados con PD-L1 desconocido.
- Wang publico la RS/MA incluyendo 12,025 pacientes con diagnóstico de CPCNP avanzado sin mutación EGFR/ALK. Determino que la asociación inmunoterapia-quimioterapia mejoro significativamente la SLP (HR 0.87, 0.77–0.98), SG (HR 0.77, IC 95% 0.66-0.89) y TR (RR 1.47, IC 95% 1.26-1.72) en comparación con quimioterapia. Inmunoterapia-quimioterapia tiene mayor probabilidad de presentar eventos adversos (RR 1.02, IC 95% 1.00-1.05) y eventos adversos grado 3-5 (RR 1.18, IC 95% 1.07–1.30). La magnitud del beneficio en supervivencia parece ser mayor en los pacientes que recibieron la combinación pembrolizumab-quimioterapia basada en platino (HR 0.56 para SG y HR 0.54 para SLP). Si bien las comparaciones indirectas presentan limitaciones, el HR obtenido por pembrolizumab-quimioterapia fue el más profundo de los regímenes de inmuno-quimioterapia en primera línea. Kim público un estudio donde evaluó la asociación pembrolizumab-quimioterapia en CPCNP sin mutación EGFR/ALK y sus resultados reportaron que la combinación beneficia a toda la población en general y a los subgrupos establecidos según su expresión de PD-L1. Pembrolizumab-quimioterapia mejoro la SLP en la población con PD-L1 TPS \geq 50% (HR 0.49 IC 95% 0.32-0.76, $p=0.001$), PD-L1 TPS 1-49% (HR 0.56 IC 95% 0.43-0.72, $p<0.001$) y PD-L1 TPS < 1% (HR 0.72 IC 95% 0.56-0.92, $p=0.009$). Con respecto a la SG, pembrolizumab-quimioterapia mejoro la supervivencia en pacientes con PD-L1 TPS \geq 50% (HR 0.57 IC 95% 0.45-0.73, $p<0.001$), PD-L1 TPS 1-49% (HR 0.70 IC 95% 0.47-1.02; $p=0.065$) y PD-L1 TPS <1% (HR 0.60 IC 95% 0.43-0.83; $p=0.002$). Los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron un riesgo más alto de presentar eventos adversos inmuno-relacionados (RR 3.38; IC 95% 2.22-5.14; $P<0.001$) y EA grado 3-5 immuno-relacionados (RR 3.90; 95% CI 2.00-7.59; $P<0.001$). El ensayo Keynote-189 evaluó pembrolizumab-platino-pemetrexed versus

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

placebo-platino-pemetrexed en pacientes con CPCNP, con EGFR/ALK no mutado. Pembrolizumab-platino-pemetrexed mejoro la mSLP (8.8 meses versus 4.9 meses; HR 0.52, IC 95%, 0.43-0.64; P<0.001) y la mSG (22 meses versus 10.6 meses; HR 0.60, IC 95%, 0.50–0.72). El beneficio alcanzado con pembrolizumab-platino-pemetrexed se vio en los pacientes con PD-L1 > 50%, PD-L1 1-49%, PD-L1 < 1%. En el 7% de los pacientes no se logró evaluar la expresión del PD-L1. La toxicidad fue leve y bien tolerada por los pacientes. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron: nauseas (55%), anemia (46%) y fatiga (40%).

- Las agencias reguladoras internacionales (FDA, EMA) recomiendan la aplicación de pembrolizumab-quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado, EGFR/ALK no mutado, previamente no tratados. La experiencia del INEN reporta que 24 pacientes recibieron pembrolizumab-quimioterapia, 19 de ellos continuaron en tratamiento hasta el momento de esta publicación. 18 pacientes recibieron 6 cursos de terapia. 4 pacientes fueron evaluados con imágenes y alcanzaron enfermedad estable evidenciada en tomografía. La toxicidad reportada fue leve. 2 pacientes presentan neutropenia grado 2 y 3 presentaron emesis grado 3.
- El costo total de un curso de la combinación pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed fue S/. 22,971.34, el costo total de la inducción es de S/. 137,828.04 y el costo de todo el tratamiento hasta finalizar 35 ciclos de terapia con mantenimiento es de aproximadamente S/. 787,070.90 por cada paciente con diagnóstico de CPCNP sin mutación EGFR/ALK. Se estima que aproximadamente entre 10-15 pacientes mensualmente con CPCNP avanzado se verán beneficiadas del tratamiento con la combinación pembrolizumab-quimioterapia.
- El informe de ETS fue revisado y discutido durante dos sesiones del panel multidisciplinario para tomar una decisión. Finalmente, el panel multidisciplinario emitió por mayoría una votación a favor del empleo de pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed en los siguientes escenarios: en primera línea de terapia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK y expresión PD-L1 <50% y desconocida.

II.ANTECEDENTES

Como parte de las funciones de UFETS: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, se ha elaborado el presente informe sobre el uso de pembrolizumab asociado a quimioterapia en la 1era línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado EGFR/ALK no mutados.

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Pembrolizumab/quimioterapia
---------------------------------	-----------------------------

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022 Versión: V.01

Indicación específica:	Eficacia y seguridad de la combinación pembrolizumab/quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cancer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, con PD-L1 <50% o desconocido, y EGFR/ALK no mutados.
Población	10-15 pacientes con cancer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado con EGFR/ALK no mutados en el INEN al mes. ¹

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

Para definir mejor las poblaciones estudiadas se realizaron dos preguntas PICO:

1. ¿En los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado EGFR/ALK no mutados, con expresión del PD-L1 <50%, cuál es la eficacia y seguridad de la combinación pembrolizumab/quimioterapia?

P	Pacientes con diagnostico cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado EGFR/ALK no mutados, con expresión del PD-L1 <50%.
I	Pembrolizumab/Quimioterapia
C	Quimioterapia
O	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida libre de progresión (SLP) - Sobrevida global (SG) - Toxicidad (T) - Calidad de vida

2. ¿En los pacientes con diagnóstico de cancer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado EGFR/ALK no mutados, con PD-L1 no conocida, cuál es la eficacia y seguridad de la combinación pembrolizumab/quimioterapia?

P	Pacientes con diagnostico cancer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado EGFR/ALK no mutados, con PD-L1 no conocida.
I	Pembrolizumab/Quimioterapia
C	Quimioterapia

¹ Fuente: Representante del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022 Versión: V.01

O	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida libre de progresión (SLP) - Sobrevida global (SG) - Toxicidad (T) - Calidad de vida
----------	--

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: BRISSA (A través de REDETS), MEDLINE (A través de Pubmed) y COCHRANE.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta enero del 2022. Se realizó una ampliación de búsqueda a través de Pubmed para localizar información adicional con respecto a la segunda pregunta pico.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Pembrolizumab/Quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cancer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado EGFR/ALK no mutados.		
REDETS	Search: “pembrolizumab” “pulmon”	08 publicaciones
COCHRANE	Search: (((("non small cell lung cancer":ti,ab) OR ([mh "non small cell	19 Publicaciones

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022 Versión: V.01

<p>PUBMED</p>	<p>lung cancer")) AND (([mh immunotherapy] AND ([mh chemotherapy]))) AND ("non small cell lung cancer":ti,ab OR [mh "carcinoma, non small cell lung"]) AND ([mh immunotherapy] AND [mh "drug therapy"])</p> <p>Search: (((non small cell lung cancer[Tiab]) OR (non small cell lung cancer[MeSH Terms])) AND ((immunotherapy[MeSH Terms] AND (chemotherapy[MeSH Terms]))) ("non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]) AND ("immunotherapy"[MeSH Terms] AND "drug therapy"[MeSH Terms])</p>	<p>459 Publicaciones</p>
<p>PUBMED (Ampliacion de Busqueda)</p>	<p>Search: (((Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma*[TIAB] OR tumour*[Tiab] OR Tumor*[Tiab] OR Cancer*[TIAB] OR Malignan*[Tiab] OR Metastas*) AND (lung*[Tiab] OR pulmon*[Tiab])) OR "lung Neoplasms"[MeSH] OR "Adenocarcinoma of Lung"[Mesh]) AND ("Programmed Cell Death 1 Receptor"[Mesh] OR "Programmed Cell Death 1 Receptor"[Tiab] OR "B7-H1 Antigen"[Mesh] OR "B7-H1 Antigen"[Tiab] OR "PD-L1"[Tiab] OR PDL1[Tiab] OR "CD274"[Tiab] OR "B7-H1"[Tiab] OR "B7H1"[Tiab] OR "Programmed Death Ligand 1"[Tiab]) AND ("Carboplatin"[Mesh] OR "Carboplatin"[TIAB] OR Paraplati*[Tiab] OR Platinwas[Tiab] OR Ribocarbo[Tiab] OR Carboplat[Tiab] OR Neocarbo[Tiab] OR Carbosin[Tiab] OR Carbotec[Tiab]) AND ("Pemetrexed"[Mesh] OR "Pemetrexed"[Tiab] OR Alimta[Tiab])</p>	<p>59 Publicaciones</p> <p>RS/MA: 04 Incluidos Finalmente</p>

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Los reportes de Globocan determinaron que el cáncer de pulmón fue la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el año 2020 en ambos sexos, con aproximadamente 2,206,771 casos nuevos reportados, correspondientes a una incidencia de 22.4 x 100,000 personas. Sin embargo, la mortalidad alcanzada por cáncer de pulmón es la más alta, registrando aproximadamente 1,796,144 de personas

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

fallecidas en el año 2020.² En nuestro país, los registros publicados por Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) sobre los casos nuevos diagnosticados durante el periodo 2009-2018, determinan que el cáncer de pulmón es la novena neoplasia más frecuentemente diagnosticada, con más de 400 casos nuevos realizados anualmente.³

La proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y sus ligandos, el ligando 1 de muerte celular programada 1 (PD-L1) y 2 (PD-L2) juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune a través de diversos mecanismos. PD-1, PD-L1 y PD-L2 son expresados por las células tumorales y los linfocitos del microambiente tumoral. La unión del PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 da como resultado la transducción de señales negativas a las células T, contribuye al fenotipo de células T efectoras agotadas. La expresión del PD-1 en células T efectoras y del PD-L1 en células malignas permite a las células tumorales evadir la inmunidad antitumoral, siendo una estrategia importante para el desarrollo del cancer. Los estudios preclínicos describieron que el bloqueo del PD-1 provocó la supresión del crecimiento tumoral e incluso una disminución de la metástasis.⁴

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD1 que se ha investigado ampliamente en numerosas neoplasias malignas. En el melanoma avanzado refractario a terapia dirigida, pembrolizumab obtuvo tasas de respuesta (TR) del 21-34%. En el CPCNP avanzado refractario, pembrolizumab alcanzó TR del 19-25%. En otros tumores sólidos y en linfomas, los datos preliminares mostraron que se podían lograr TR de aproximadamente 20-50%. Los eventos adversos ocurrieron hasta en el 60% de pacientes, aunque solo se observó toxicidad grado 3-4 en menos del 10% de la población estudiada. Sin embargo, los eventos adversos inmunitarios como la disfunción tiroidea, hepatitis y neumonitis fueron con más frecuencia reportados en los pacientes con el anti-PD1.⁵

El objetivo de esta evaluación sanitaria es determinar la seguridad y eficacia del pembrolizumab asociado a quimioterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de CPCNP avanzado EGFR/ALK no mutados con expresión de PD-L1 < 50% y PD-L1 desconocido.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

² Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.

³ Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

⁴ McDermott J, Jimeno A. Pembrolizumab: PD-1 inhibition as a therapeutic strategy in cancer. *Drugs Today (Barc).* 2015 Jan;51(1):7-20. doi: 10.1358/dot.2015.51.1.2250387. PMID: 25685857.

⁵ Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Nov;12(11):2777-2789. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27398650; PMCID: PMC5137544.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

a. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

- **“Pembrolizumab en cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico.” (2018) Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina).⁶**

El Informe de ETS menciona que evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab cuando es utilizado como primera línea de tratamiento en monoterapia incrementa la supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, respecto a la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico que presenta un nivel de expresión de PD-L1 mayor o igual al 50%, y ausencia de mutaciones en los genes EGFR o ALK. Estos beneficios también fueron observados en combinación con quimioterapia en primera línea de tratamiento independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

- **“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.” (2019) EsSalud. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (Perú).⁷**

En el informe del Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no se aprueba el uso de pembrolizumab + QT para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón metastásico, EGFR (-) y ALK (-). Además, menciona que con la evidencia disponible a la fecha (madurez de la data de mortalidad al 55 %) no es posible determinar un beneficio neto con pembrolizumab-QT, en comparación con placebo-QT, con respecto a calidad de vida o la SG debido a que luego de la corrección por sobrestimación, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la SG ni SLP. También se agrega que Pembrolizumab tiene un 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.

b. Sumarios

- Uptodate - Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy.⁸

⁶ Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1178034/iecs-irr-683.pdf>

⁷ Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1116900>

⁸ Uptodate. Uptodate: Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy. Autores: Howard (Jack) West, MD. This topic last updated: Sep 15, 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy?search=pembrolizumab%20pemetrexed&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022 Versión: V.01

Pembrolizumab ha recibido la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento de primera línea del CPCNP metastásico no escamoso en combinación con pemetrexed y carboplatino, independientemente de la expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1).

Esta combinación es nuestra opción de tratamiento preferida para aquellos con expresión de PD-L1 <50% o Desconocido.

Estamos a favor de pembrolizumab en combinación con un doblete carboplatino/taxano en pacientes con cánceres de células escamosas avanzados con expresión de PD-L1 baja o ausente.

c. Guías de práctica clínica

- La sociedad europea de oncología médica (ESMO)⁹

“Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” sugiere la aplicación de carboplatino o cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab, seguido de pembrolizumab + pemetrexed como mantenimiento, en pacientes con CPCNP EC IV con expresión de PD-L1, panel molecular negativo (EGFR, ALK, BRAF, ROS1) y con ECOG 0-1 [Categoría IA; ESMO MCBS 4].

- La guía americana “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN)¹⁰

“NCCN Guidelines – NCSLC” sugiere la aplicación de carboplatino o cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab en pacientes con CPCNP EC IV con PD-L1 < 1% y sin biomarcadores moleculares accionables, con ECOG 0-1 [Categoría I, preferido].

“NCCN Guidelines – NCSLC” sugiere la aplicación de carboplatino o cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab en pacientes con CPCNP EC IV con PD-L1 ≥ 1-49% y sin biomarcadores moleculares accionables, con ECOG 0-2 [Categoría I, preferido].

“NCCN Guidelines – NCSLC” sugiere la aplicación de carboplatino o cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab en pacientes con CPCNP EC IV con PD-L1 ≥ 50% y sin biomarcadores moleculares accionables, con ECOG 0-2 [Categoría I, preferido].

Desde el 2020, el panel de la NCCN retira la indicación de tratamiento con Pembrolizumab-Qt en los pacientes con PD-L1 “no determinado”.

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹¹

“Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline” sugieren para pacientes con CPCNP con expresión

⁹ ESMO Clinical Practice Guidelines. 2019. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

¹⁰ NCCN Guidelines Version 1.2022. Non-small cell lung cancer.

¹¹ Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. 2020.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

negativa (0 %) y positiva baja de PD-L1 (TPS1-49%), ECOG 0-1 y que son elegibles para quimioterapia y pembrolizumab, los médicos deben ofrecer la combinación pembrolizumab/carboplatino/pemetrexed [Tipo: basado en la evidencia; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte].

En casos selectos en los que el estado de PD-L1 es desconocido o inaccesible, el médico tratante puede considerar la aplicación de pembrolizumab/carboplatino/pemetrexed como una opción de tratamiento razonable para pacientes con CPCNP avanzado.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹²

“NICE. National Institute for Health and Care Excellence.” sugiere la aplicación de pembrolizumab + pemetrexed + Qt (platino) como una opción para el CPCNP no tratado, metastásico, no escamoso en adultos, sin mutaciones del EGFR/ALK.

d. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas (RS)/metaanálisis (MA) y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

ESTUDIO	RESUMEN DE RESULTADOS DE RS/MA	CALIDAD DE EVIDENCIA
The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. J Cell Physiol. (2020) ¹³	<p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación inmunoterapia-quimioterapia e inmunoterapia monodroga vs quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado.</p> <p>Metodología: RS/MA de ECA del periodo 2012-2019. Se aplicó la prueba χ^2 y el I^2 para evaluar heterogeneidad (si $I^2 > 50\%$ se adoptó modelo de reparación de efectos-randomizados).</p> <p>Resultados: Inmunoterapia-quimioterapia mejoró significativamente la SLP (HR 0.87, 0.77–0.98), SG (HR 0.77, IC 95% 0.66-0.89) y TR (RR 1.47, IC 95% 1.26-1.72) en comparación con quimioterapia. La magnitud del beneficio en supervivencia parece mayor con la combinación pembrolizumab-quimioterapia basada en platino (HR 0.56 para SG y HR 0.54 para SLP). Inmunoterapia-quimioterapia tiene mayor probabilidad de presentar eventos adversos (RR 1.02, IC 95% 1.00-1.05) y eventos adversos grado 3-5 (RR 1.18, IC 95% 1.07–1.30).</p> <p>Conclusiones: Inmunoterapia-quimioterapia mejora supervivencia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK. Pembrolizumab-quimioterapia parece ser la opción de elección en la población estudiada.</p>	Baja

¹² NICE National Institute for Health and Care Excellence. March, 2021.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

<p>First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Lung Cancer. (2019)¹⁴</p>	<p>Objetivo: Comparar la eficacia de la combinación pembrolizumab-quimioterapia vs pembrolizumab monoterapia vs quimioterapia en pacientes con CPCNP.</p> <p>Metodología: RS/MA, modelo de efectos-randomizados usando el método Mantel-Haenzel para determinar HR de SLP y SG, y los IC al 95%. Análisis de heterogeneidad se realizó mediante las pruebas χ^2 y I^2.</p> <p>Resultados: Con respecto a la SLP, el HR fue de 0.49 (IC 95% 0.32-0.76, $p=0.001$) en PD-L1 $\geq 50\%$, 0.56 (IC 95% 0.43-0.72, $p<0.001$) en PD-L1 TPS 1-49% y 0.72 (IC 95% 0.56-0.92, $p=0.009$) en PD-L1 < 1%, al comparar pembrolizumab-quimioterapia con quimioterapia. Con respecto a la SG, el HR en pacientes con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ fue 0.57 (IC 95% 0.45-0.73, $p<0.001$), en PD-L1 TPS 1-49% fue 0.70 (IC 95% 0.47-1.02; $p=0.065$) y PD-L1 TPS <1% fue 0.60 (IC 95% 0.43-0.83; $p=0.002$) al comparar pembrolizumab-quimioterapia con quimioterapia.</p> <p>Conclusiones: Pembrolizumab-quimioterapia mejora supervivencia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK.</p>	<p>Baja</p>
--	---	-------------

Wang¹³ publicó una revisión sistemática/metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación inmunoterapia-quimioterapia e inmunoterapia monodroga en pacientes con CPCNP avanzado. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Cochrane library. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre 2012-2019, donde se evaluaron pacientes con diagnóstico de CPCNP EC IV con tratamiento con diversos regímenes de inmunoterapia o inmunoterapia monodroga asociada a quimioterapia y lo compararon con quimioterapia, teniendo como objetivo de estudio determinar SLP, SG y EA. Se aplicó la prueba χ^2 y el I^2 para evaluar heterogeneidad y si I^2 fue mayor del 50% se adoptó un modelo de reparación de efectos-randomizados. Se incluyeron 12,025 pacientes con CPCNP de 20 ECA. Los estudios incluidos fueron CA184-104, CA184-041, Checkmate 227(a), Checkmate 227(b), Checkmate 17, Checkmate 57, Checkmate 26, Checkmate 78, IMpower 130, IMpower 131, IMpower 132, IMpower 150, JAVELIN lung 200, KEYNOTE 10(a), KEYNOTE(b), KEYNOTE 21, KEYNOTE 24, KEYNOTE 42, KEYNOTE 189, KEYNOTE 407, OAK y POPLAR.

La combinación inmunoterapia-quimioterapia (HR 0.65, 0.59–0.73) mejoró significativamente la SLP en comparación con el tratamiento de quimioterapia. De la misma forma, inmunoterapia-quimioterapia mejoró significativamente la SG (HR 0.77, IC 95% 0.66-0.89) y TR (RR 1.47, IC 95% 1.26-1.72) en comparación al grupo de pacientes que recibió quimioterapia. Múltiples agentes fueron incluidos en la evaluación,

¹³ Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Wang T, Liu D, Li W. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. J Cell Physiol. 2020 May;235(5):4913-4927. doi: 10.1002/jcp.29371. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31693178; PMCID: PMC7028135.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK

Código: **UFETS-INEN.RR N° 005-2022**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión: V.01

como atezolizumab y pembrolizumab, administrados como monodroga o asociados a esquemas citotóxicos. Sin embargo, la magnitud del beneficio en supervivencia parece ser mayor en los pacientes que recibieron la combinación pembrolizumab-quimioterapia basada en platino (HR 0.56 para SG y HR 0.54 para SLP). Se realizó un análisis indirecto de los regímenes pembrolizumab-quimioterapia y pembrolizumab como tratamiento de primera línea, comparándolos con el mismo grupo control. La comparación indirecta determinó que pembrolizumab-quimioterapia disminuyó un 39% el riesgo de muerte en pacientes con PD-L1 TPS 1-49% (HR 0.61 para SG, 0.42-0.89, $p=0.01$) en comparación con pembrolizumab. Para los pacientes con PD-L1 TPS $\geq 50\%$, no hubo diferencia en SG (HR, 0.74, IC 95%, 0.49–1.12, $p=0.15$) entre los tratamientos pembrolizumab-quimioterapia y pembrolizumab. Con respecto a la seguridad, el tratamiento con la combinación inmunoterapia-quimioterapia tiene mayor probabilidad de presentar eventos adversos (RR 1.02, IC 95% 1.00-1.05) y eventos adversos grado 3-5 (RR 1.18, IC 95% 1.07–1.30) en comparación con el tratamiento de quimioterapia. El presente metaanálisis sugiere que la combinación pembrolizumab-quimioterapia sea la opción de elección en pacientes con CPCNP avanzado sin mutaciones genéticas tratables.

Si bien este es el estudio con mayor población incluida donde se comparó el beneficio de la inmunoterapia-quimioterapia e inmunoterapia con la quimioterapia y se alcanzó realizar comparaciones indirectas entre diferentes esquemas que involucran diferentes agentes inmunoterápicos y citotóxicos, este estudio presentó varias limitaciones. Variables que potencialmente influirían en los resultados de supervivencia (como el TMB) no fueron consideradas en este estudio, existieron diferencias en los beneficios y riesgos en los subgrupos de estudio lo que impidió que los análisis indirectos alcancen conclusiones. La mayoría de los estudios provenientes de Checkmate tenían alto sesgo de cegamiento y asignación. Además, existió heterogeneidad moderada, con un I^2 de 63%, proviniendo principalmente de los estudios Checkmate-026 y Keynote-189. Estos factores le dan una calidad de evidencia baja a este estudio.

Kim¹⁴ publicó un estudio con el objetivo de comparar la eficacia de la combinación pembrolizumab-quimioterapia versus pembrolizumab monoterapia versus quimioterapia en pacientes con CPCNP. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y Cochrane library data (hasta julio 2018) y abstracts del ASCO (periodo 2015-2018). El objetivo primario de este estudio fue determinar la SLP y el objetivo secundario determinar la SG. Debido a que los esquemas de tratamiento eran ligeramente diferentes, se adoptó un modelo de efectos-randomizados usando el método Mantel-Haenzel para determinar el HR para SLP y SG, y los IC al 95%. Se realizó posteriormente, un metaanálisis en red para comparar indirectamente la eficacia de pembrolizumab versus pembrolizumab-quimioterapia versus quimioterapia. Se evaluaron finalmente 04 ECA fase III: KEYNOTE-024, KEYNOTE-407, KEYNOTE-189 y KEYNOTE-042. El análisis de heterogeneidad se realizó mediante el empleo de las pruebas χ^2 y I^2 .

¹⁴ Kim R, Keam B, Hahn S, Ock CY, Kim M, Kim TM, Kim DW, Heo DS. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Lung Cancer. 2019 Sep;20(5):331-338.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2019.05.009. Epub 2019 May 11. PMID: 31164319.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Con respecto a la SLP, el HR se obtuvo de los 04 ECA, incluyendo 2,754 pacientes para la evaluación, de los cuales 1,479 recibieron pembrolizumab con/sin quimioterapia. 1,252 pacientes con CPCNP presentaron expresión de PD-L1 TPS $\geq 50\%$, el HR para SLP fue de 0.49 (IC 95% 0.32-0.76, $p=0.001$). Los resultados de la población con expresión de PD-L1 TPS 1-49% y $< 1\%$ se obtuvo de 2 ECA (777 pacientes), alcanzando un HR de 0.56 (IC 95% 0.43-0.72, $p<0.001$) y un HR de 0.72 (IC 95% 0.56-0.92, $p=0.009$), respectivamente. Con respecto a la SG, el HR obtenido en pacientes con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ fue 0.57 (IC 95% 0.45-0.73, $p<0.001$). El HR alcanzado en los pacientes con expresión PD-L1 TPS 1-49% y $< 1\%$ fue 0.70 (95% CI 0.47-1.02; $p=0.065$) y 0.60 (IC 95% 0.43-0.83; $p=0.002$), respectivamente. Los 4 ECA evaluados para el análisis de SLP en pacientes con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ presentaron una significativa heterogeneidad ($\chi^2=22.53$, $df=3$ [$P<0.001$]; $I^2=86.7\%$). Esta heterogeneidad fue secundaria a las diferentes estrategias de tratamiento administradas en los ECA. Los ensayos KEYNOTE-189 y KEYNOTE-402 evaluaron la combinación pembrolizumab-quimioterapia, demostrando un HR para SLP más profundo (HR 0.36, IC 95% 0.27-0.48, $p<0.001$) que los otros ensayos que solo evaluaron pembrolizumab (HR 0.65; IC 95% 0.40-1.04; $p=0.069$). Colectivamente, esta heterogeneidad implica que pembrolizumab-quimioterapia y pembrolizumab monodroga son diferentes en términos de eficacia terapéutica.

La publicación presenta limitaciones; no hubo un cegamiento de los participantes o del equipo médico involucrado en 2 ECA, el ensayo KEYNOTE-42 no fue publicado por lo cual existe posibilidad de sesgo de selección. Solo 4 ECA fueron incluidos en este metaanálisis no se pudo determinar adecuadamente el riesgo de sesgo de publicación. (La calidad de la evidencia fue baja para los resultados de SLP y SG en este estudio, debido al riesgo alto de sesgo de cegamiento y asignación y al nivel de heterogeneidad entre las poblaciones estudiadas).

ESTUDIO	RESUMEN DE RESULTADOS DE ECAs	CALIDAD DE EVIDENCIA
Gandhi L et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small- Cell Lung Cancer. N Engl J Med. (2018) ¹⁵	Objetivos: Determinar la SG y la SLP en ptes con CPCNP. Metodología: ECA fase III, doble ciego, randomizado. Población: 616 ptes con CPCNP, EGFR/ALK no mutado, no tratados. El 30% con PD-L1 $< 1\%$, 63% con PD-L1 $> 1\%$ y 7% no se logró evaluar la expresión del PD-L1. Brazo experimental: pembrolizumab-platino-pemetrexed y brazo control: placebo-platino-pemetrexed. Resultados: La población obtuvo una mSLP de 8.8 meses (IC 95%, 7.6-9.2) con pembrolizumab-quimioterapia y 4.9 meses (IC 95%, 4.7-5.5) en el grupo quimioterapia (HR 0.52; IC 95%, 0.43-0.64; $P<0.001$). El HR obtenido en ptes con PD-L1 $\geq 50\%$ fue 0.36, PD-L1 1-49% fue 0.55 y PD-L1 $< 1\%$ fue 0.75. El 99.8% de la población presentó EAs; los más frecuentes: náuseas (55%), anemia (46%), fatiga (40%), constipación (34%) y diarrea (30%). El 67.2% de los EAs fueron grado 3-5; los más comunes: anemia (16.3%), neutropenia (15.8%), trombocitopenia (7.9%), astenia (6.2%) y diarrea (5.2%).	Alta

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	Conclusiones: Pembrolizumab-quimioterapia mejora mSLP en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK, independientemente de expresión del PD-L1.	
--	--	--

Gandhi¹⁵ publicó un ECA fase III, doble ciego, randomizado (2:1), donde se evaluó una población de 616 pacientes con CPCNP, con EGFR/ALK no mutado, no tratados previamente. El 30% de la población expresó un PD-L1 <1%, el 63% un PD-L1 >1% y en un 7% no se logró evaluar la expresión del PD-L1. El brazo experimental recibió pembrolizumab-platino-pemetrexed mientras que el brazo control recibió placebo-platino-pemetrexed. Pembrolizumab fue administrado a dosis de 200 mg por vía endovenosa, cada 3 semanas, hasta dos años de terapia (asociado a mantenimiento con pemetrexed) o hasta progresión de enfermedad. Se permitió cross-over entre ambos brazos. El objetivo principal del estudio fue determinar la SG y la SLP.

Luego de 10.5 meses de mediana de seguimiento, los resultados obtenidos en toda la población reportaron una mSLP de 8.8 meses (IC 95%, 7.6-9.2) con pembrolizumab-platino-pemetrexed y 4.9 meses (IC 95%, 4.7-5.5) en el grupo platino-pemetrexed (HR 0.52; IC 95%, 0.43-0.64; P<0.001). Los pacientes con expresión PD-L1 ≥50% alcanzaron un HR de 0.36, los pacientes con PD-L1 1-49% alcanzaron un HR de 0.55 y los pacientes con PD-L1 <1% obtuvieron un HR de 0.75. La tasa de SG alcanzada a los 12 meses fue 69.2% (IC 95% 64.1-73.8) en el grupo pembrolizumab-platino-pemetrexed versus 49.4% (IC 95% 42.1-56.2) en el grupo placebo (HR 0.49; IC 95% 0.38-0.64; P<0.001). La tasa de SG fue mayor cuando la expresión del PD-L1 fue más alta. Las tasas de SG para el grupo pembrolizumab-quimioterapia y el grupo quimioterapia fueron 73% versus 48% (HR 0.42, 0.26-0.68) en el grupo con PD-L1 ≥50%, 72% versus 51% (HR 0.55, 0.34-0.90) en el grupo con PD-L1 1-49% y 62% versus 52% (HR 0.59, 0.38-0.92) en el grupo PD-L1 <1%. El 99.8% de la población presentó eventos adversos; los más frecuentemente reportados fueron: náuseas (55%), anemia (46%), fatiga (40%), constipación (34%) y diarrea (30%). El 67.2% de los eventos adversos fueron grado 3-5; los más comúnmente reportados fueron: anemia (16.3%), neutropenia (15.8%), trombocitopenia (7.9%), astenia (6.2%) y diarrea (5.2%). (Calidad de evidencia alta por doble cegamiento y aleatorización).

Recientemente, Gray¹⁶ publicó una actualización del estudio. Con una mediana de

¹⁵ Gandhi L et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-2092.

¹⁶ J. Gray, D. Rodríguez-Abreu, S.F. Powell, M.J. Hochmair, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, G. Speranza, F. De Angelis, M. Dómine, S.Y. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, T. Kurata, J. Yang, E. Jensen, F. Souza, M.C. Garassino. Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. Journal of Thoracic Oncology Vol. 16 No. 3S.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK		Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

seguimiento de 46.3 meses, se reportó que la mSG fue 22 meses (19.5–24.5) en el grupo pembrolizumab mientras que el grupo quimioterapia alcanzo 10.6 meses (8.7–13.6) (HR 0.60; IC 95%, 0.50–0.72). 84 pacientes (40.8%) del grupo control recibieron pembrolizumab a la progresión. La tasa de SG a los 3 años de seguimiento fue del 31.3% en el grupo pembrolizumab versus 17.4% en el grupo quimioterapia mientras que la tasa de SG obtenida a los 2 años luego de completar 35 cursos de tratamiento con pembrolizumab fue del 79.6%.

Insinga¹⁷ desarrollo un modelo que utiliza un análisis de supervivencia dividido para estimar la rentabilidad de los comparadores del ensayo KEYNOTE-189, pembrolizumab asociado a quimioterapia (platino + pemetrexed) vs solo quimioterapia. Los datos de eficacia clínica, uso del tratamiento, utilidad para la salud y seguridad se derivan del ensayo y se proyectan a lo largo de 20 años con la data SEER. En toda la población, se prevé que la asociación pembrolizumab-quimioterapia aumenta la esperanza de vida en 2,04 años en comparación con la quimioterapia (3,96 versus 1,92), por una duplicación aproximada de los años de vida. Las razones de costo-efectividad incrementales resultantes (ICER) son \$ 104,823 / QALY y \$ 87,242 / año de vida. En pacientes con PD-L1 ≥ 50% y 1-49%, la esperanza de vida se duplica con creces (4,53 frente a 1,88 años) y (4,87 frente a 2,01 años), con un aumento del 32% (2,60 frente a 1,97 años) en pacientes con PD-L1 <1%. Los costos incrementales correspondientes por AVAC son \$ 103,402, \$ 66,837 y \$ 183,529 para los grupos PD-L1 ≥ 50%, 1-49% y <1%, respectivamente. Pembrolizumab asociado a quimioterapia aumenta la esperanza de vida en un 65% (4,53 frente a 2,74 años) con una RCEI de \$ 147,365 / AVAC.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Pembrolizumab se encuentra disponible en el Perú a través de laboratorios MSD. Es una tecnología incluida en el INEN y se encuentra disponible durante la elaboración de este informe.

VIII. RESUMEN DE COSTOS

Si tenemos un paciente con diagnóstico de CPCNP EC IV con/sin expresión de PD-L1 o PD-L1 desconocido, sin mutación driver, ECOG 0-1. Cr: 0.8, W: 70 kg. SC: 1.84.

Medicamento	Amp	Costo	Dosis	Costo x curso
Pembrolizumab	25 mg/ml iny 4 ml	S/. 11,165.87	200 mg	S/. 22,331.74
Carboplatino	10 mg/ml iny 45 ml	S/. 78	5 AUC	S/. 156.0

¹⁷ Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. J Med Econ. 2018 Dec;21(12):1191-1205.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Pemetrexed	500 mg/polv para iny	S/. 241.8	500 mg/m2	S/. 483.6
------------	----------------------	-----------	-----------	-----------

Costo total de un curso: S/. 22,971.34

INDUCCION: Pembro-Cbp-Peme X 6 → S/. 137,828.04

MANTENIMIENTO: Pembro-Peme X 35 → S/. 661,664.86

S/. 799,492.9

*Todos los precios fueron obtenidos en Farmacia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	FDA	EMA	DIGEMID
Pembrolizumab	Pembrolizumab fue aprobado por FDA en combinación con platino y pemetrexed para el tratamiento del CPCNP no escamoso EC IV, sin mutación EGFR/ALK, desde agosto del 2018. ¹⁸	Aprobado en combinación con platino y pemetrexed para el tratamiento del CPCNP no escamoso EC IV, sin mutación tratable. ¹⁹	Cuenta con Registro Sanitario Vigente. ²⁰

X.DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas a nivel mundial. En nuestro país, los registros del INEN determinan que el cáncer de pulmón se encuentra dentro de las 10 neoplasias más frecuentes diagnosticadas en el

¹⁸ Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-pembrolizumab-combination-chemotherapy-first-line-treatment-metastatic>

¹⁹ Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>

²⁰ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 14 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK

Código: **UFETS-INEN.RR N° 005-2022**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión: V.01

Perú. En la última década se han estudiado múltiples agentes que puedan impactar positivamente en la supervivencia de los pacientes con CPCNP. Guías internacionales (NCCN, ASCO, ESMO, NICE) recomiendan la aplicación de pembrolizumab-quimioterapia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK con expresión PD-L1 mientras que la guía ASCO sugiere que pacientes seleccionados pueden recibir la combinación pembrolizumab-quimioterapia, aunque no se haya logrado determinar la expresión del PD-L1. De la misma forma, el sumario Uptodate determina que la aplicación pembrolizumab-quimioterapia es nuestra opción de tratamiento preferida para aquellos con expresión de PD-L1 < 50%, la sugieran en casos con expresión de PD-L1 baja o ausente y casos seleccionados de PD-L1 desconocido.

Wang publicó la RS/MA con mayor cantidad de pacientes incluidos (12,025 pacientes) con diagnóstico de CPCNP avanzado sin mutación EGFR/ALK. Determino que la asociación inmunoterapia-quimioterapia mejoró significativamente la SLP (HR 0.87, 0.77–0.98), SG (HR 0.77, IC 95% 0.66-0.89) y TR (RR 1.47, IC 95% 1.26-1.72) en comparación con quimioterapia. Como era lógico de esperarse, inmunoterapia-quimioterapia tiene mayor probabilidad de presentar eventos adversos (RR 1.02, IC 95% 1.00-1.05) y eventos adversos grado 3-5 (RR 1.18, IC 95% 1.07–1.30). Esta publicación realizó una comparación indirecta entre los diferentes esquemas de inmunoterapia-quimioterapia en primera línea de terapia. Ensayos clínicos aleatorizados estudiaron la combinación de atezolizumab, un agente anti PD-L1, con quimioterapia como tratamiento de primera línea. El IMpower-131²¹ evaluó la combinación atezolizumab-carboplatino-nab paclitaxel versus quimioterapia (HR 0.88 para SG y HR 0.71 para SLP), el IMpower-132²² donde se estudió la combinación atezolizumab-platino-pemetrexed versus quimioterapia (HR 0.81 para SG y HR 0.60 para SLP). El ensayo clínico fase III IMpower-150²³ estudió la combinación atezolizumab con quimioterapia y bevacizumab, un agente anti angiogénico, que bloquea el receptor VEGFR. La combinación atezolizumab-bevacizumab-carboplatino-paclitaxel mejoró el HR de SLP (0.59) y el HR de la SG (0.76). Sin embargo, la magnitud del beneficio en supervivencia parece ser mayor en los pacientes que recibieron la combinación pembrolizumab-quimioterapia

²¹ Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, Soo R, Conter HJ, Kozuki T, Huang KC, Graupner V, Sun SW, Hoang T, Jessop H, McClelland M, Ballinger M, Sandler A, Socinski MA. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results from a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol.* 2020 Aug;15(8):1351-1360. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.028. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32302702.

²² Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, Longeras PD, Goldschmidt J Jr, Novello S, Orlandi F, Sanborn RE, Szalai Z, Ursol G, Mendus D, Wang L, Wen X, McClelland M, Hoang T, Phan S, Socinski MA. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 Apr;16(4):653-664. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.025. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333328.

²³ Halmos B, Burke T, Kalyvas C, Vandormael K, Frederickson A, Piperdi B. Pembrolizumab+chemotherapy versus atezolizumab+chemotherapy+/-bevacizumab for the first-line treatment of non-squamous NSCLC: A matching-adjusted indirect comparison. *Lung Cancer.* 2021 May; 155:175-182. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.03.020. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33839603.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

basada en platino (HR 0.56 para SG y HR 0.54 para SLP). Si bien las comparaciones indirectas presentan limitaciones, el HR obtenido por pembrolizumab-quimioterapia fue el más profundo de los regímenes de inmuno-quimioterapia en primera línea (Calidad de evidencia baja por alto sesgo de cegamiento y asignación, y heterogeneidad moderada). Kim publicó un estudio donde evaluó la asociación pembrolizumab-quimioterapia en CPCNP sin mutación EGFR/ALK con expresión PD-L1 y sus resultados reportaron que la combinación beneficia a toda la población en general y a los subgrupos establecidos. Pembrolizumab-quimioterapia mejoró la SLP en la población con PD-L1 TPS \geq 50% (HR 0.49 IC 95% 0.32-0.76, $p=0.001$), PD-L1 TPS 1-49% (HR 0.56 IC 95% 0.43-0.72, $p<0.001$) y PD-L1 TPS < 1% (HR 0.72 IC 95% 0.56-0.92, $p=0.009$), respectivamente. Con respecto a la SG, pembrolizumab-quimioterapia mejoró la supervivencia en pacientes con PD-L1 TPS \geq 50% (HR 0.57 IC 95% 0.45-0.73, $p<0.001$), PD-L1 TPS 1-49% (HR 0.70 IC 95% 0.47-1.02; $p=0.065$) y PD-L1 TPS < 1% (HR 0.60 IC 95% 0.43-0.83; $p=0.002$). Los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron un riesgo más alto de presentar EA inmuno-relacionados (RR 3.38; IC 95% 2.22-5.14; $P<0.001$) y EA grado 3-5 inmuno-relacionados (RR 3.90; 95% CI 2.00-7.59; $P<0.001$) comparado con quimioterapia (Calidad de evidencia baja por alto sesgo de cegamiento y asignación, y heterogeneidad moderada). El ensayo Keynote-189 evaluó pembrolizumab-platino-pemetrexed versus placebo-platino-pemetrexed en 616 pacientes con CPCNP, con EGFR/ALK no mutado. En el 7% de pacientes no se logró evaluar la expresión del PD-L1. Pembrolizumab-platino-pemetrexed mejoró la mSLP (8.8 meses versus 4.9 meses; HR 0.52, IC 95%, 0.43-0.64; $P<0.001$) y la mSG (22 meses versus 10.6 meses; HR 0.60, IC 95%, 0.50–0.72). El beneficio alcanzado con pembrolizumab-platino-pemetrexed en pacientes con PD-L1 < 1% obtuvo un HR de 0.75 para SLP y HR de 0.52 para SG. La toxicidad fue leve y bien tolerada por los pacientes. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron: náuseas (55%), anemia (46%) y fatiga (40%). Los resultados evaluados establecen que el tratamiento con pembrolizumab-platino-pemetrexed mejoró SLP y SG en pacientes con CPCNP avanzado y sin mutación EGFR/ALK. El beneficio obtenido fue independiente a la expresión del PD-L1.

Las agencias reguladoras internacionales (FDA, EMA) recomiendan la aplicación de pembrolizumab-quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado, EGFR/ALK no mutado, previamente no tratados. La experiencia del INEN reporta que 24 pacientes recibieron pembrolizumab-quimioterapia, 19 de ellos continuaron en tratamiento hasta el momento de esta publicación. 18 pacientes recibieron 6 cursos de terapia. 4 pacientes fueron evaluados con imágenes y alcanzaron enfermedad estable evidenciada en tomografía. La toxicidad reportada fue leve. 2 pacientes presentan neutropenia grado 2 y 3 presentaron emesis grado 3.²⁴ El costo total de un curso de la combinación pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed fue S/. 22,971.34, el costo total de la inducción es de S/. 137,828.04 y el costo del tratamiento con pembrolizumab-pemetrexed como mantenimiento hasta finalizar 35 ciclos de terapia es de aproximadamente S/. 661,664.86 por cada paciente con diagnóstico de CPCNP sin mutación EGFR/ALK. Cabe mencionar que el costo de otras opciones mencionadas sugiere ser mayor que el de la combinación pembrolizumab-quimioterapia. La ampolla de atezolizumab a dosis de 1200 mg/20 ml es de S/. 24,107.40 – S/. 48,272.75 y el costo de la ampolla de

²⁴ Presentación: Resultados de eficacia medicamentos no Pnme – Departamento de Oncología Médica (INEN). Fecha 31/8/2021. Elaborado por: Dirección de medicina. Departamento de Oncología Médica.

Revisión Rápida N° 005-2022. Pembrolizumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con expresión PD-L1 < 50% o PD-L1 desconocido, sin mutación del EGFR/ALK	Código: UFETS-INEN.RR N° 005-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

bevacizumab a dosis de 400 mg/16 ml es de S/. 2,837.98.²⁵⁻²⁶

La presente evaluación fue discutida en reunión multidisciplinaria, donde el Departamento de medicina se encontró de acuerdo con los resultados positivos en sobrevida y la seguridad reportada para pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed en primera línea de terapia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK con expresión PD-L1 < 50%. El informe de ETS fue revisado y discutido durante dos sesiones del panel multidisciplinario para tomar una decisión. Finalmente, el panel multidisciplinario emitió por mayoría una votación a favor del empleo de pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed en los siguientes escenarios: en primera línea de terapia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK y expresión PD-L1 <50% y desconocida.

XI.CONCLUSIONES

1. El cáncer de pulmón avanzado es una de las neoplasias más frecuentes y con mayor mortalidad a nivel mundial.
2. El sumario Uptodate y guías internacionales de práctica clínica recomiendan la aplicación de pembrolizumab-quimioterapia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK, con expresión PD-L1 < 50%, PD-L1 baja o ausente y sugieren que pacientes seleccionados con expresión desconocida del PD-L1.
3. Una búsqueda sistemática obtuvo 02 RS/MA y 01 ECA fase III determinando la eficacia y seguridad de la combinación pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed en los pacientes con CPCNP avanzado, EGFR/ALK no mutados, con expresión PD-L1 < 50%, PD-L1 < 1% y PD-L1 desconocida.
4. La aplicación de pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed en pacientes con CPCNP avanzado, EGFR/ALK no mutados, con expresión PD-L1 < 50% y con expresión PD-L1 desconocida fue evaluada y discutida en reunión multidisciplinaria, siendo aprobadas.
5. El panel multidisciplinario emitió una votación a favor del empleo de pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed en los siguientes escenarios: en primera línea de terapia en pacientes con CPCNP sin mutación EGFR/ALK y expresión PD-L1 <50% y desconocida.

²⁵ Disponible en: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

²⁶ Disponible en: <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>