



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## REVISIÓN RÁPIDA N° 17-2022

### Pembrolizumab 100 mg/4 mL Concentrado para solución para perfusión

EN COMBINACIÓN CON PACLITAXEL Y PLATINO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, METASTÁSICO Y DE TIPO ESCAMOSO EN ADULTOS SIN TRATAMIENTO PREVIO, SIN EXPRESIÓN DE ANOMALÍAS TUMORALES GENÓMICAS TIPO EGFR O ALK, INDEPENDIENTEMENTE DE LA EXPRESIÓN DEL MARCADOR PD-L1.

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Enero de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**  
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM***



## Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –EURM.

### Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

### Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### 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:

DIGEMID-MINSA. Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión en combinación con paclitaxel y platino para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y de tipo escamoso en adultos sin tratamiento previo, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PD-L1. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 17-2022. Lima, Enero de 2022.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Descripción de la condición de salud de interés</b>	<b>4</b>
1.1.1. Datos epidemiológicos	4
1.1.2. Descripción de la Condición Clínica	5
1.1.3. Tratamiento	7
<b>1.2. Descripción de la tecnología de interés</b>	<b>9</b>
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	9
1.2.2. Farmacodinamia	9
1.2.3. Farmacocinética	10
1.2.4. Dosis recomendada	11
1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	11
1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS	13
1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	13
<b>2. PREGUNTA CLINICA</b>	<b>14</b>
<b>3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)</b>	<b>14</b>
3.1. Estrategia de búsqueda	14
3.2. Criterios de inclusión	15
3.3. Criterios de exclusión	15
3.4. Estudios identificados y seleccionados	15
<b>4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA</b>	<b>16</b>
<b>4.1 SUMARIOS</b>	<b>16</b>
<b>4.2 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</b>	<b>20</b>
<b>5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</b>	<b>26</b>
<b>6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA</b>	<b>27</b>
6.1 Revisiones Sistemáticas	27
6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados	27
<b>7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD</b>	<b>38</b>



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”  
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”  
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

<b>7.1 Revisiones sistemáticas</b>	<b>38</b>
<b>7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados</b>	<b>38</b>
<b>7.3 DYNAMED</b>	<b>41</b>
<b>7.4 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)</b>	<b>42</b>
<b>8. DATOS DE CONSUMO</b>	<b>42</b>
<b>9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	<b>43</b>
<b>10. RESUMEN</b>	<b>44</b>
<b>11. CONCLUSIONES</b>	<b>48</b>



## 1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

### ANTECEDENTES

El Hospital Central FAP-Fuerza Aérea del Perú, el Hospital de la PNP- Policía Nacional del Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas y los Institutos Regionales de Enfermedades Neoplásicas (IREN) Sur y Centro, solicitan la inclusión de Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión en combinación con paclitaxel y carboplatino a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y de tipo escamoso en adultos sin tratamiento previo, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PD-L1.

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Pembrolizumab
<b>Formulación solicitada</b>	Pembrolizumab 100mg/4mL Concentrado para solución para perfusión
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 registro sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Paclitaxel, Cisplatino y carboplatino

### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.1.1. Datos epidemiológicos

El cáncer de pulmón es el cáncer más comúnmente diagnosticado a nivel mundial y la principal causa de muerte por cáncer, con 2.2 millones de casos nuevos estimados y 1,8 muertes relacionadas en 2020. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en los hombres, mientras que, en las mujeres, ocupa el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad. Las tasas de incidencia y mortalidad son aproximadamente 2 veces más altas en los hombres que en las mujeres, aunque la proporción entre hombres y mujeres varía ampliamente entre las regiones, desde 1,2 en América del Norte hasta 5,6 en África del Norte. Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón son de 3 a 4 veces más altas en los países en desarrollo que en los países desarrollados.<sup>3</sup>

En el Perú, el cáncer de pulmón ocupa el séptimo lugar en incidencia y el segundo en mortalidad, con una prevalencia - 5 años (todas las edades) de 9.64 por 100,000 personas.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Enero 2022.  
<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Perú - 2018.  
<sup>3</sup> 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;71:209–249  
<sup>4</sup> International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 [Internet]. WHO; [citado Enero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

Peru  
 Source: Globocan

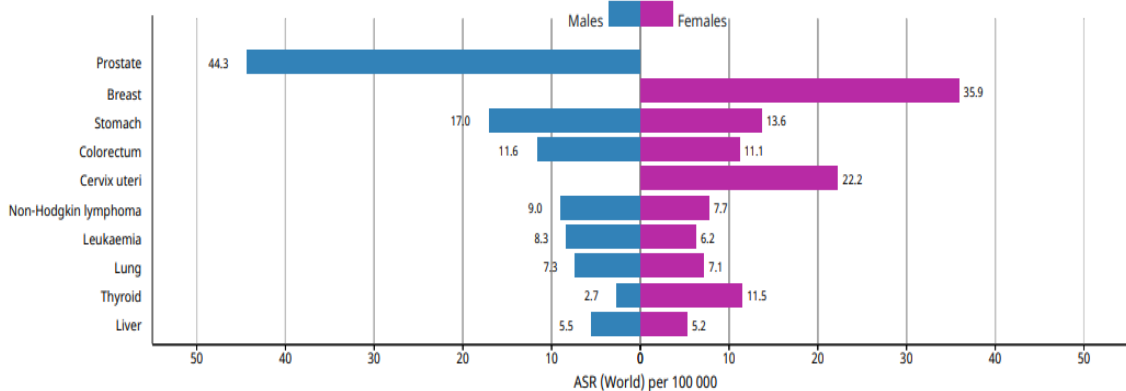


Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Prostate	8 700	1	12.5	4.93	2 433	3	7.0	0.81	30 360	185.36
Breast	6 860	2	9.8	3.77	1 824	7	5.2	0.96	22 486	135.51
Stomach	6 300	3	9.0	1.63	4 979	1	14.2	1.17	8 709	26.41
Cervix uteri	4 270	4	6.1	2.29	2 288	4	6.5	1.22	11 254	67.82
Colon	3 514	5	5.0	0.91	1 886	6	5.4	0.42	8 666	26.28
Non-Hodgkin lymphoma	3 216	6	4.6	0.90	1 465	10	4.2	0.39	8 911	27.03
Lung	2 888	7	4.1	0.81	2 595	2	7.4	0.70	3 180	9.64
Thyroid	2 656	8	3.8	0.73	365	18	1.0	0.10	8 601	26.09
Leukaemia	2 522	9	3.6	0.61	1 776	8	5.1	0.42	7 210	21.87

La tasa de incidencia entre hombres y mujeres es similar.

Age-standardized (World) incidence rates per sex, top 10 cancers



1.1.2. Descripción de la Condición Clínica

El cáncer de pulmón comprende un grupo de tumores epiteliales malignos que surgen de las células que recubren el tracto respiratorio inferior. El cáncer de pulmón se divide en dos categorías: cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer de pulmón de células pequeñas. El CPCNP representa más del 80% de todos los cánceres de pulmón. Más de 50% de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios avanzados lo que implica una sobrevida a 5 años del 2%. Hay tres tipos principales de CPCNP (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes) y estos se agrupan en otros subtipos.<sup>5</sup>

Etiología<sup>5</sup>

La exposición al tabaco sigue siendo la causa más importante de cáncer de pulmón, en Europa y EE.UU. hasta el 90% del cáncer de pulmón es directamente atribuible al tabaquismo.

<sup>5</sup> Baldwin DR, Popat S. BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Oct 27, 2020. Accessed Ene 11, 2022. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>



El humo del tabaco contiene múltiples carcinógenos, incluidos hidrocarburos aromáticos polinucleares, aminas aromáticas, N-nitrosaminas y otros compuestos orgánicos e inorgánicos. Sin embargo, debido a que es un tumor común, el número absoluto de pacientes que desarrollan cáncer de pulmón que nunca han fumado es alto.

El cáncer de pulmón también se ha relacionado con el gas radón, un producto de la desintegración radiactiva del uranio, que puede filtrarse a las casas desde el suelo. El radón en sí no es peligroso; sin embargo, se descompone en una progenie que emite partículas alfa, que pueden dañar el ADN y provocar la inducción de cáncer de pulmón. Con menos frecuencia, los factores ocupacionales, en particular la exposición al asbesto, juegan un papel importante en la etiología, y se ha demostrado que la contaminación del aire confiere algún riesgo.

### Fisiopatología<sup>5</sup>

Los tres tipos principales de CPCNP son el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.

Aproximadamente el 45% de los CPCNP son adenocarcinomas, que tienden a localizarse más periféricamente en el pulmón. La frecuencia relativa de adenocarcinoma está aumentando y esta es actualmente la histología más común. Aproximadamente del 25% al 30% de los cánceres de pulmón son carcinomas de células escamosas, que tienden a afectar las vías respiratorias centrales. En comparación con los adenocarcinomas, se cree que los carcinomas de células escamosas hacen metástasis más tarde en el curso de la enfermedad. Los carcinomas de células grandes, que representan alrededor del 10% de los cánceres de pulmón, son tumores indiferenciados sin características histológicas típicas de una célula escamosa o adenocarcinoma y tienden a surgir en el centro. Un subconjunto poco común de CPCNP poco diferenciado es el carcinoma sarcomatoide. En una proporción de los casos de CPCNP, no es posible clasificar más el tumor.

La nueva clasificación de adenocarcinoma aclara la terminología para las lesiones invasivas premalignas y tempranas. La hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) es una lesión premaligna que típicamente mide menos de 5 mm de diámetro y puede aparecer como un nódulo de vidrio esmerilado puro (pGGN) en la tomografía computarizada o puede no ser evidente. La hiperplasia adenomatosa atípica es un hallazgo incidental relativamente común, presente en el tejido pulmonar adyacente a los adenocarcinomas resecados hasta en el 23% de los casos. Una proporción de las lesiones de AAH puede evolucionar (a menudo lentamente) a adenocarcinoma in situ (AIS) y AIS puede progresar hasta convertirse en adenocarcinoma invasivo. El AIS es una lesión preinvasiva que puede medir hasta 30 mm de diámetro y suele aparecer como pGGN en la TC. La primera etapa de AIS que se convierte en adenocarcinoma invasivo se denomina adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI). El AMI se define como una lesión de AIS dentro de la cual hay un área de adenocarcinoma invasivo que mide 5 mm de diámetro o menos. La AMI puede correlacionarse con una apariencia en las tomografías computarizadas como una opacidad de vidrio deslustrado dentro de la cual hay un área sólida que mide menos de 5 mm.

El carcinoma bronquioloalveolar (BAC) es un término obsoleto, pero corresponde aproximadamente al adenocarcinoma con patrón lepidico, caracterizado por el crecimiento de células tumorales a lo largo de la superficie de las paredes alveolares, el llamado patrón lepidico. El correlato de TC es un nódulo subsólido o una consolidación.



Los AIS y AMI cuando se presentan como nódulos sub-sólidos en la TC tienen un pronóstico excelente con pocas muertes por cáncer de pulmón en el seguimiento a largo plazo. Las lesiones que muestran invasión tisular pero también un componente de la diseminación lepidica no deben llamarse BAC, sino que se consideran adenocarcinomas (con un componente lepidico). Pueden ocurrir lesiones multifocales que muestren un patrón de crecimiento lepidico. Algunos de estos pacientes tendrán múltiples AIS sincrónicos y, por lo general, al menos un adenocarcinoma asociado. Algunos casos muestran adenocarcinoma mucinoso (anteriormente conocido como BAC mucinoso) y pueden simular una consolidación neumónica en lugar de presentarse como un nódulo pulmonar solitario típico o un nódulo sub-sólido.

### Pronóstico<sup>5</sup>

La supervivencia después del tratamiento definitivo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) depende principalmente del estadio de la enfermedad y de la capacidad para someterse al tratamiento estándar. Los pacientes con factores pronósticos adversos, que incluyen un estado de rendimiento deficiente y pérdida de peso antes del tratamiento, tienen un mal pronóstico independientemente del tratamiento. El sexo masculino y la edad también son predictores independientes de una menor supervivencia.

A los pacientes cuyos tumores se resecan, generalmente con una muestra de los ganglios linfáticos que drenan, se les asigna un estadio patológico. El estadio patológico es más preciso que el estadio clínico, ya que el estadio clínico se basa en imágenes radiográficas que tienen una sensibilidad y especificidad finitas. Comparar los resultados (supervivencia) de los pacientes que se estadificaron quirúrgicamente con los de los pacientes que se estadificaron clínicamente es difícil por múltiples razones. Muchas de las contraindicaciones médicas que prohíben la cirugía, como la edad avanzada, el mal estado funcional, la enfermedad médica concurrente grave y la función pulmonar deficiente, son factores pronósticos independientes para la supervivencia. Además, se sabe que la estadificación quirúrgica (p. Ej., encontrar cáncer en los ganglios linfáticos que parecían no estar afectados por las imágenes preoperatorias) ocurre en más del 20% al 25% de los pacientes con enfermedad en estadio clínico I.

Con estas advertencias, las tasas de supervivencia a 5 años para los pacientes sometidos a estadificación quirúrgica (patológica) son las siguientes: estadio IA: 67%; estadio IB: 57%; estadio IIA: 55%; estadio IIB: 39%; y estadio IIIA: 23 a 25%. La supervivencia de los pacientes clínicamente estadificados es la siguiente: estadio IA: 61%; estadio IB: 38%; estadio IIA: 34%; estadio IIB: 22% a 24%; estadio IIIA: 9% a 13%; estadio IIIB: 3% a 7%; y estadio IV: 1%.

### 1.1.3. Tratamiento<sup>6</sup>

El tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón depende del tipo de células (células no pequeñas o células pequeñas), el estadio del tumor, las características moleculares y una evaluación del estado médico general del paciente.

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio I, II o III generalmente se tratan con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia o un enfoque de modalidad combinada. La inmunoterapia puede ser parte

<sup>6</sup> Lilienbaum RC, West H, Vora SR. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. Last updated: Apr 13, 2021. Accessed Ene 11, 2022. Available in: <https://www.uptodate.com>



de la estrategia de tratamiento para algunas personas con enfermedad en estadio III irresecable.

La terapia sistémica generalmente está indicada para pacientes que presentan enfermedad avanzada, incluidos aquellos que presentan metástasis (estadio IV) o recurren después del tratamiento definitivo inicial. Para pacientes con metástasis sola, puede ser apropiada la resección quirúrgica o la irradiación definitiva de la metástasis. La terapia sistémica y / o la metastasectomía también se utilizan para pacientes que han recaído con enfermedad avanzada después de un tratamiento definitivo previo.

El objetivo del manejo de pacientes con CPCNP avanzado es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, mientras se minimizan los efectos secundarios debidos al tratamiento. El enfoque debe reconocer la intención paliativa del tratamiento.

Los factores clave que influyen en la elección de la terapia inicial para el CPCNP avanzado incluyen:

- La presencia de un alto nivel de expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1).
- La presencia o ausencia de una mutación conductora (p. Ej., Receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR], quinasa de linfoma anaplásico [ALK], oncogén 1 de c-ROS [ROS1], BRAF, etc.) para la que está disponible un inhibidor específico. El análisis del tumor primario o de una metástasis para EGFR y ALK está indicado para todos los pacientes cuyo tumor contiene un elemento de adenocarcinoma, independientemente de las características clínicas del tumor.
- La extensión de la enfermedad, incluido el número y los sitios de metástasis, así como la presencia o ausencia de síntomas relacionados con un sitio específico de metástasis.
- Histología escamosa versus no escamosa.

Cuando los pacientes progresan durante o después de su tratamiento inicial, existe una variedad de opciones que dependen del tratamiento inicial, aspectos específicos del tratamiento original del paciente, así como de la condición general y las comorbilidades del paciente.

En la actualidad, dentro de las quimioterapias sistémicas incluidas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales se encuentra carboplatino, cisplatino, docetaxel, gemcitabina, paclitaxel y vinorelbina.

### **Biomarcadores<sup>7</sup>**

La expresión de PD-L1 (una proteína producida por las células tumorales o inmunes y unidas por inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI)) en células de CPCNP puede variar. Aproximadamente el 23% de los CPCNP tienen  $\geq 50\%$  de células tumorales que expresan PD-L1 (puntuación proporcional del tumor PD-L1 (TPS)  $\geq 50\%$ ), el 38% tiene entre el 1% y el 49% de células tumorales que expresan PD-L1 (PD-L1

<sup>7</sup> Ferrara\_R, Imbimbo\_M, Malouf\_R, Paget-Bailly\_S, Calais\_F, Marchal\_C, Westeel\_V. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD013257. DOI: 10.1002/14651858.CD013257.pub3.

TPS 1% a 49%) y el 39% de los CPCNP no expresan PD-L1 (PD-L1 TPS <1%) (Garon 2015).

Los biomarcadores para predecir a los pacientes elegibles para los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) de primera línea incluyen:<sup>8</sup>

Expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) (estudiado ampliamente):

- El uso de la inmunohistoquímica PD-L1 (IHC) como biomarcador predictivo se ve confundido por varios problemas no resueltos, que incluyen
  - Diferentes puntos de corte de IHC para la expresión.
  - Diferentes preparaciones de tejido
  - Variabilidad de procesamiento
  - Biopsias primarias versus metastásicas
  - variabilidad en la expresión de PD-L1 debido a la inducción artificial y tratamientos concurrentes o previos
  - Heterogeneidad intratumoral
  - Tinción de células tumorales frente a inmunes
  - Evaluación subjetiva de los resultados de la IHC
- Las pruebas de diagnóstico de IHC de expresión de la superficie celular de PD-L1 comerciales están aprobadas por la FDA para uso complementario con inhibidores anti-PD-1 específicos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas
  - para nivolumab, Dako 28-8 pharmDx
  - para pembrolizumab, Dako 22C3 pharmDx
  - Ventana SP142 y SP263 son pruebas actualmente aprobadas por la FDA para su uso con atezolizumab y durvalumab respectivamente, pero solo en carcinoma urotelial

## 1.2. Descripción de la tecnología de interés

### 1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión<sup>9</sup>  
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales  
Código ATC: L01XC18

### 1.2.2. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

<sup>8</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T918044, Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer; [updated 2018 Dec 03, Accessed Ene 11, 2022.]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T918044>

<sup>9</sup> European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica. KEYTRUDA® (Pembrolizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2022]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>



### 1.2.3. Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2.993 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, CPCNP o carcinoma que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas, o 200 mg cada 3 semanas.

#### Absorción

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.

#### Distribución

De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~6,0 l; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

#### Biotransformación

Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

#### Eliminación

El aclaramiento de pembrolizumab es aproximadamente 23% menor (media geométrica, 195 ml/día [CV%: 40%]) después de alcanzar el cambio máximo en el estado estacionario comparado con la primera dosis (252 ml/día [CV%: 37%]); esta disminución en el aclaramiento con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor de la media geométrica (CV%) para la semivida terminal es de 22 días (32%) en el estado estacionario.

#### Poblaciones especiales

Se evaluaron los efectos de diversas covariables sobre la farmacocinética de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pembrolizumab: edad (rango, 15-94 años), sexo, raza, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve y carga tumoral. La relación entre el peso corporal y el aclaramiento respalda el uso tanto de una dosis fija como de una dosis basada en el peso corporal para proporcionar un control adecuado y similar de la exposición. La exposición a pembrolizumab con una dosis basada en el peso de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en pacientes pediátricos (> 3 a 17 años) son comparables a las de los adultos con la misma dosis.

#### Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada comparado con pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia

hepática leve (definida usando los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute de EE.UU.) comparado con los pacientes con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

#### 1.2.4. Dosis recomendada

200mg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses

#### 1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

### **ESTADOS UNIDOS**<sup>10</sup>

De acuerdo a la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión está autorizado e indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- **Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP):**
  - ✓ En combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP metastásico no escamoso, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
  - ✓ En combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP escamoso metastásico sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
  - ✓ Como agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP que expresan PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq 1\%$ ] según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK, y es:
    - estadio III donde los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o
    - metastásico.
  - ✓ Como agente único para el tratamiento de pacientes con CPCNP metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$ ) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad con la terapia aprobada por la FDA para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab.

Otras indicaciones aprobadas:

- Melanoma
- Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
- Linfoma Hodgkin clásico
- Linfoma de células B grandes mediastínico primario
- Carcinoma urotelial.
- Cáncer con alteración en la vía reparadora o alta inestabilidad de microsátélites

<sup>10</sup> Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica. KEYTRUDA® (Pembrolizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2022]. URL disponible en: <https://www.fda.gov/drugs>



- Cáncer colorrectal con alteración en la vía reparadora o alta inestabilidad de microsatélites
- Cáncer gástrico
- Cáncer esofágico
- Cáncer cervical
- Carcinoma hepatocelular
- Carcinoma de células de Merkel
- Carcinoma de células renales
- Carcinoma endometrial
- Cáncer de carga mutacional tumoral alta (TMB-H)
- Carcinoma de células escamosas cutáneas
- Cáncer de mama triple negativo

## **EUROPA** <sup>11</sup>

En la base de datos de medicamentos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*) en la cual, las indicaciones aprobadas son las siguientes:

- **Cáncer de pulmón no microcítico**
  - ✓ Pembrolizumab, en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
  - ✓ Pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
  - ✓ Pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico en adultos.
  - ✓ Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS  $\geq 1\%$  y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir Pembrolizumab.

Otras indicaciones aprobadas:

- Melanoma.
- Linfoma de Hodgkin clásico
- Carcinoma urotelial
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
- Carcinoma de células renales
- Cáncer colorrectal
- Carcinoma de esófago
- Cáncer de mama triple negativo

## **PERÚ** <sup>12</sup>,

<sup>11</sup> European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica. KEYTRUDA® (Pembrolizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2022]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>



En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Pembrolizumab, cuenta con 01 registro sanitario.

#### 1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS

Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión no se encuentra incluida en la 22ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en la 8ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS.<sup>13,14</sup>

#### **Informe del 23° Comité de Expertos de la OMS en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales.**

El Comité de Expertos de la OMS recomendó no incluir los inhibidores del punto de control inmunitario PD-1 / PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab) para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, sin mutaciones Driver.

El Comité reconoció que estos medicamentos se asocian con una mediana de beneficio de sobrevida global relevante como tratamiento de primera línea, muy por encima del umbral de LME de 4 a 6 meses, según la evidencia de varios estudios, y han mejorado sustancialmente los resultados para el tratamiento del CPCNP en la práctica. Los mayores beneficios se reportan en la población de pacientes cuyos tumores tienen una expresión alta ( $\geq 50\%$ ) de PD-L1. La adición de inhibidores de puntos de control inmunitarios PD-1 / PD-L1 a la quimioterapia convencional se asoció con aumentos moderados de la toxicidad, que pueden requerir un tratamiento altamente especializado en casos seleccionados. En general, el Comité consideró que estos medicamentos tenían una relación beneficio-riesgo favorable. Sin embargo, no se recomendó la inclusión en la lista porque, a los precios actuales, estos medicamentos son prohibitivamente caros en muchos entornos. El tema de los costos del tratamiento y el uso apropiado de estos medicamentos se complica aún más por la necesidad de pruebas de diagnóstico para identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse, las incertidumbres sobre la duración óptima del tratamiento, la carga significativa de enfermedad y la gran población de pacientes elegibles probablemente. El Comité consideró que las implicaciones financieras de listar los inhibidores de puntos de control inmunitarios PD-1 / PD-L1 para esta indicación darían lugar a gastos inestables para muchos pacientes y sistemas de salud.

#### 1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión no se encuentra incluido en el PNUME.<sup>15</sup>

<sup>12</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 12 enero 2022]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>13</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

<sup>14</sup> World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children - 8th edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>

<sup>15</sup> Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

## 2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, de tipo escamoso, no tratado previamente, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PDL1, el tratamiento de primera línea con pembrolizumab en combinación con paclitaxel y platino es más eficaz y seguro comparado con paclitaxel y platino?

### Formulación PICO:

<b>Población</b>	Paciente adulto con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico de tipo escamoso, no tratado previamente, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PDL1.
<b>Intervención</b>	Pembrolizumab + paclitaxel y platino
<b>Comparador</b>	Paclitaxel y platino
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Sobrevida global, Sobrevida libre de progresión en relación a tiempo, Calidad de Vida Eventos adversos

## 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

### 3.1. Estrategia de búsqueda

#### 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<sup>16</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- 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: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia

<sup>16</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1:

### 3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

### 3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- UPTODATE: Descripción general del tratamiento inicial del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.
- UPTODATE: Manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que carece de una mutación conductora: inmunoterapia.
- DYNAMED: Inmunoterapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- BESTPRACTICE: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 5 guías de práctica clínica

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer network (NCCN)
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) Perú

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

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

#### Revisiones sistemáticas (RS)

No se consideraron las RS debido a que éstas incluyeron el único estudio publicado a la fecha (KEYNOTE-407 - análisis intermedio) sobre pembrolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de primera línea de CPCNP escamoso la cual se analiza en la sección que corresponde a ensayos clínicos del presente informe.

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Tres ensayos controlado aleatorizado (ECA) que corresponde al ensayo KEYNOTE-407



## 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

### 4.1 SUMARIOS

#### UPTODATE

**Descripción general del tratamiento inicial del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado**<sup>17</sup>

**Manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que carece de una mutación conductora: inmunoterapia**<sup>18</sup>.

#### TERAPIA SISTÉMICA INICIAL:

El CPCNP avanzado generalmente requiere el uso secuencial de terapias sistémicas en un esfuerzo por prolongar la SG mientras se mantiene la calidad de vida. Las opciones de terapia sistémica disponibles que se usan ampliamente incluyen inmunoterapia, quimioterapia citotóxica, productos biológicos y agentes dirigidos.

Los factores que influyen en la elección y la secuencia de las terapias para un paciente individual incluyen la histología (escamosa versus no escamosa), la presencia o ausencia de mutaciones impulsoras y factores específicos del paciente, como la edad, la comorbilidad y las inquietudes y preferencias con respecto al tratamiento.

Siempre que sea posible, se debe evaluar el tejido tumoral de los pacientes para detectar la expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1). Los pacientes con CPCNP no escamoso también deben analizar su tumor para detectar la presencia de una mutación conductora, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutado, el oncogén de fusión de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y otras mutaciones susceptibles de tratamiento.

Para los pacientes cuyo tumor contiene una mutación impulsora, el enfoque inicial preferido es el uso de un inhibidor específico. Si se tolera, dicho tratamiento se continúa hasta que haya evidencia de progresión de la enfermedad. Los datos disponibles indican que los enfoques basados en inmunoterapia no son apropiados como tratamiento de primera línea para estos pacientes.

#### **El tratamiento inicial para pacientes cuyo tumor no contiene una mutación conductora depende del nivel de expresión de PD-L1**

- Para la mayoría de los pacientes con CPCNP avanzado, no escamoso o escamoso, y alta expresión de PD-L1 ( $\geq 50$  por ciento de las células tumorales con tinción), prefieren el tratamiento de primera línea con monoterapia de pembrolizumab o atezolizumab. Sin embargo, para aquellos con enfermedad rápidamente progresiva o con una carga tumoral tan alta que la progresión temprana puede conducir a una disminución funcional al impedir el tratamiento con quimioterapia en la línea posterior, prefieren quimioterapia e inmunoterapia concurrentes.
- Para aquellos con baja o intermedia expresión de PD-L1 ( $< 50\%$  de células tumorales con tinción), ofrecen una combinación de un doblete de quimioterapia a

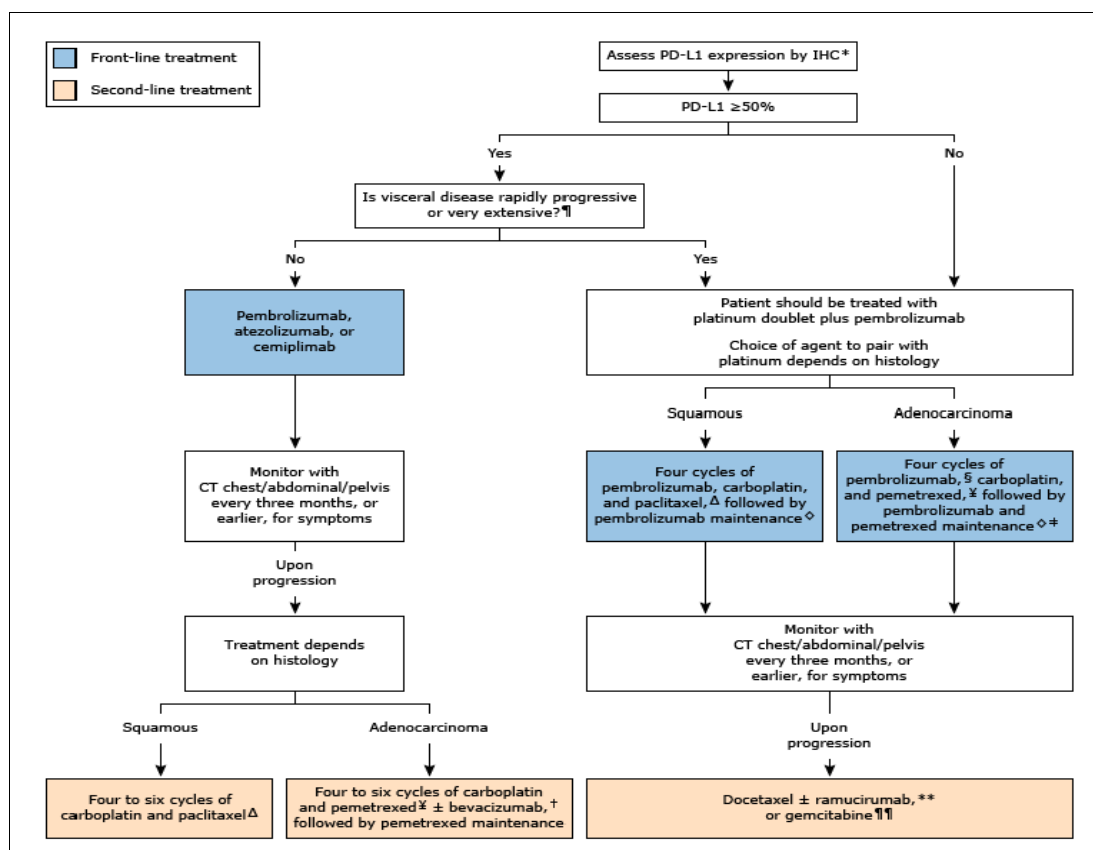
<sup>17</sup> Lilenbaum RC, West H, Vora SR. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. Last updated: Apr 13, 2021. Accessed Ene 12, 2022. Available in: <https://www.uptodate.com>

<sup>18</sup> Lilenbaum RC, West H, Vora SR. Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy. UpToDate. Last updated: Sep 15, 2021. Accessed Ene 12, 2022. Available in: <https://www.uptodate.com>

base de platino con inmunoterapia apropiado para la histología, que ha demostrado mejorar la sobrevida y otros criterios de valoración de la eficacia en comparación con la quimioterapia sola. Aunque la monoterapia con pembrolizumab es una opción aprobada por la FDA para pacientes con una expresión de PD-L1 del 1 al 49 por ciento, se prefiere la combinación de quimioterapia y pembrolizumab cuando sea factible

- ✓ Para los pacientes con CPCNP **no escamoso**, la combinación de ya sea cisplatino o carboplatino con Pemetrexed y pembrolizumab. Este régimen ha demostrado mejoras múltiples criterios de valoración de eficacia, incluida la SG, en relación con el pemetrexed y el carboplatino solos.
  - ✓ Para los pacientes con CPCNP **escamoso**, una combinación de carboplatino con paclitaxel o nabpaclitaxel y pembrolizumab es ahora una opción líder basada en un beneficio de sobrevida en comparación con la misma quimioterapia. ,
- Para los pacientes que tienen contraindicaciones para la inmunoterapia, se puede usar un doblete de platino apropiado para la histología, con bevacizumab agregado para aquellos con CPCNP de histología no escamosa.
  - Además de la terapia sistémica, el tratamiento dirigido a sitios específicos de metástasis y hacia el control de los síntomas puede desempeñar un papel importante en el manejo general de los pacientes.

**Figura 1. Manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que carece de una mutación conductora: inmunoterapia**





## BESTPRACTICE.

### ***Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). (2020)***<sup>19</sup>

En pacientes que no tienen una mutación EGFR o BRAF o fusión ALK, ROS1 o NTRK, el estado de ligando 1 de muerte programada (PD-L1) ayuda en la toma de decisiones para el tratamiento.

Para pacientes con expresión de PD-L1 tumoral  $\geq 50\%$ , sin contraindicaciones clínicas para la terapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios (p. Ej., Tratamiento activo en curso para una enfermedad autoinmune) y que son EGFR o ALK de tipo salvaje (no mutado), y con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional de 0-2 (en cama  $< 50\%$  del tiempo), se recomienda pembrolizumab en monoterapia, ya que se ha demostrado que tiene tasas de respuesta superiores, supervivencia libre de progresión y supervivencia general en comparación con quimioterapia doble de platino específico de histología en el ensayo KEYNOTE-024 y el ensayo confirmatorio mucho más grande KEYNOTE-042. Una alternativa es la monoterapia con atezolizumab, que en el ensayo IMPOWER 110 demostró una supervivencia general superior a la quimioterapia doble de platino específica de histología en esta población. Sobre la base del ensayo KEYNOTE-042, la FDA ha ampliado la etiqueta de pembrolizumab al tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP que expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS)  $\geq 1\%$ , sin mutaciones en EGFR o ALK, y que tienen enfermedad en estadio III que no es adecuada para resección o quimiorradioterapia definitiva, o que tienen CPCNP metastásico.

En pacientes que son EGFR y ALK de tipo salvaje, independientemente de su nivel de PD-L1, una alternativa es administrar quimioterapia específica de histología en combinación con pembrolizumab; esto se aplica a pacientes PD-L1 negativos, PD-L1 1% a 49% positivos, y para aquellos con  $\geq 50\%$  de expresión de PD-L1. Esto está aprobado tanto por la EMA como por la FDA, según los resultados de la cohorte de expansión inicial KEYNOTE-021G, el ensayo aleatorizado de fase 3 KEYNOTE-189 para pacientes no escamosos y el ensayo aleatorizado de fase 3 KEYNOTE-407 para pacientes con histología escamosa. Tanto en KEYNOTE-189 como en KEYNOTE-407, se observó una ventaja de supervivencia significativa para la adición de pembrolizumab a la quimioterapia en pacientes con PD-L1 negativo, pacientes con PD-L1 del 1% a 49% y para una expresión  $\geq 50\%$ . Por lo tanto, para los pacientes con niveles de PD-L1  $\geq 50\%$ , si administrar quimioterapia más pembrolizumab en combinación o monoterapia con pembrolizumab (según los ensayos aleatorizados KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042) sigue siendo una pregunta abierta. Para los pacientes no escamosos, la columna vertebral de la quimioterapia en el ensayo KEYNOTE-189 fue cisplatino / carboplatino-pemetrexed y mantenimiento con pemetrexed. En un análisis exploratorio, no se observaron diferencias importantes en la supervivencia entre cisplatino y carboplatino. Para pacientes escamosos, la columna vertebral de la quimioterapia en el ensayo KEYNOTE-

<sup>19</sup> Baldwin DR, Popat S. BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Oct 27, 2020. Accessed Nov 11, 2021. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>

407 fue carboplatino más paclitaxel / nanopartícula unida a albúmina (nab) -paclitaxel sin diferencias importantes de supervivencia observadas entre paclitaxel y nab-paclitaxel.

## DYNAMED<sup>20</sup>

### ***Inmunoterapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas.***

#### **Evaluación**

- La expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) es el biomarcador mejor estudiado que puede usarse para predecir pacientes elegibles para ciertas terapias con inhibidores de puntos de control inmunológico e identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta.
- Las 2 pruebas de diagnóstico basadas en inmunohistoquímica (IHC) de PD-L1 disponibles comercialmente que están aprobadas por la FDA para su uso con medicamentos anti-PD1 específicos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas incluyen:
  - para nivolumab, Dako 28-8 pharmDx
  - para pembrolizumab, Dako 22C3 pharmDx
- Las pruebas Ventana SP142 y SP263 están actualmente aprobadas por la FDA para su uso con atezolizumab y durvalumab respectivamente, pero solo para carcinoma urotelial.
- El uso de inmunohistoquímica de PD-L1 como un biomarcador predictivo se ve confundido por varios problemas no resueltos, que incluyen diferentes puntos de corte de IHC, diferentes preparaciones de tejido, variabilidad de procesamiento, variabilidad en la expresión de PD-L1 debido a inducción artificial y tratamientos concurrentes o previos, heterogeneidad intratumoral, etc.
- En la evaluación previa al tratamiento, realizar la prueba PD-L1 ( recomendación fuerte ). La puntuación de la proporción de tumores  $\geq 50\%$  se considera un resultado positivo para la inmunoterapia de primera línea.

#### **Manejo**

- Para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV y estado funcional (EF) 0-2 que son positivos para PD-L1  $\geq 50\%$  y no tienen mutaciones que sensibilizan al *EGFR* y/o reordenamientos del gen *ALK*, sin contraindicaciones para la inmunoterapia, considere la inmunoterapia de primera línea sola:
  - ✓ **Como terapia de primera línea:**
    - Para los pacientes con alta expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ , independientemente de la histología no escamosa o escamosa, ofrecer pembrolizumab como fármaco único como la terapia preferida ( recomendación fuerte ).
    - Otras opciones de terapia de primera línea se basan en la histología.
      - Para histología no escamosa, las opciones son:

<sup>20</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T918044, Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer; [updated 2018 Dec 03, Accessed Ene 12, 2022.]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T918044> .

- pembrolizumab más pemetrexed con carboplatino o cisplatino ( recomendación fuerte )
- atezolizumab más bevacizumab más carboplatino más paclitaxel ( recomendación fuerte )
- Para histología escamosa, las opciones son
  - pembrolizumab más carboplatino con paclitaxel o paclitaxel unido a albúmina ( recomendación fuerte )
  - pembrolizumab más cisplatino con paclitaxel o paclitaxel unido a albúmina ( recomendación débil )
- Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico notificados con mayor frecuencia incluyen: erupciones cutáneas y / o prurito, diarrea y colitis con ulceración, pruebas de función hepática elevadas (LFT), hepatitis, endocrinopatías, como hipofisitis, tiroiditis e insuficiencia suprarrenal y neumonitis.

## 4.2 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### INTERNACIONALES

#### ***European Society for Medical Oncology (ESMO), Europa (2020)<sup>21</sup>***

La guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, elaborado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) realiza las siguientes recomendaciones:

Manejo de enfermedad avanzada / metastásica

- La estrategia de tratamiento debe considerar la histología, patología molecular, edad, estado funcional (PS), comorbilidades y preferencias del paciente.
- Se debe ofrecer terapia sistémica a todos los pacientes en estadio IV con PS 0-2 [I, A].
- En cualquier etapa del CPCNP, se debe recomendar dejar de fumar, ya que mejora el resultado [II, A]

#### ***Tratamiento de primera línea del CPCNP EGFR y ALK negativo, PD-L1 $\geq$ 50%:***

- El Pembrolizumab se considera una opción estándar de primera línea para pacientes con CPCNP avanzado y expresión de PD-L1  $\geq$  50% que no tienen contraindicaciones para el uso de inmunoterapia [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 5].
- El Atezolizumab representa una opción prometedora de tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP alto en PD-L1 [I, B; no aprobado por la EMA]

#### ***Tratamiento de primera línea del CPCNP sin un controlador oncogénico procesable independientemente del estado de PD-L1***

- La quimioterapia con dobletes de platino debe considerarse en todos los pacientes con CPCNP en estadio IV sin un conductor oncogénico procesable, sin comorbilidades importantes y estado funcional (PS) 0-2 [I, A].

<sup>21</sup> Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee

- Los dobles a base de platino son la opción de quimioterapia recomendada en todos los pacientes con CPCNP en estadio IV sin contraindicaciones para los compuestos de platino [I, A].
- Cuatro ciclos de dobles a base de platino seguidos de una monoterapia de mantenimiento menos tóxica [I, A], o 4 ciclos en pacientes no aptos para la monoterapia de mantenimiento [I, A], hasta un máximo de 6 [IV, B], son actualmente recomendado.
- El régimen de carboplatino / nab-P podría considerarse una opción quimioterapéutica en pacientes con CPCNP avanzado, particularmente en pacientes con mayor riesgo de neurotoxicidad, hipersensibilidad preexistente al paclitaxel o contraindicaciones para la premedicación estándar con paclitaxel [I, B].
- Las combinaciones de inhibidores de QT a base de platino e inhibidores anti-PD- (L1) han demostrado de manera reproducible superioridad con respecto a la QT estándar a base de platino. En ausencia de contraindicaciones y condicionada por el registro y accesibilidad de combinaciones anti-PD- (L) 1 con QT basada en platino, esta estrategia será preferida a la QT basada en platino en pacientes con PS 0-1 y PD-L1 <50%
- Nivolumab más ipilimumab representa un régimen de tratamiento opcional para pacientes con NSCLC [I, A; no aprobado por la EMA]

#### *Tratamiento de primera línea del cáncer de células escamosas (CCE)*

- Se recomiendan dobles a base de platino con un agente citotóxico de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, taxanos) en pacientes con CCE avanzado sin comorbilidades importantes y PS 0-2 [I, A]
- La adición de necitumumab a cisplatino / gemcitabina no se ha adoptado como estándar en Europa para el CCE avanzado y su uso debe evaluarse cuidadosamente [I, C; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 1]
- La combinación de pembrolizumab y carboplatino con paclitaxel o nab-P es una opción estándar en pacientes con CPCNP escamoso metastásico [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4].
- El uso de atezolizumab con carboplatino y nab-P representa una opción en pacientes con CPCNP escamoso metastásico [I, B; no aprobado por la EMA]
- Otras combinaciones de QT a base de platino y de anti-PD- (L1) demostrarán superioridad a la QT estándar a base de platino. En ausencia de contraindicaciones y condicionada por el registro y accesibilidad de combinaciones anti-PD- (L) 1 con QT basada en platino, esta estrategia debe ser preferida a la QT basada en platino en pacientes con PS 0-1 y PD-L1 < 50%
- Nivolumab más ipilimumab representa un régimen de tratamiento opcional para pacientes con CCE [I, A; no aprobado por la EMA]

#### *Tratamiento de primera línea del cáncer de células no escamosas (CCNE)*

La combinación de quimioterapia basada en pemetrexed se prefiere a las combinaciones basadas en gemcitabina o docetaxel en pacientes con tumores no escamosos [II, A]

- El uso de pemetrexed está restringido a CCNE en cualquier línea de tratamiento en enfermedad avanzada [II, A]
- La combinación de carboplatino con pemetrexed puede ser una opción en pacientes con contraindicación para cisplatino [II, B]

- El pembrolizumab en combinación con pemetrexed y un QT a base de platino debe considerarse una opción estándar en el CPCNP metastásico no escamoso [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4]
- Atezolizumab en combinación con pemetrexed y un QT a base de platino es una opción terapéutica en el CPCNP metastásico no escamoso [I, B; no aprobado por la EMA]
- La combinación de atezolizumab y bevacizumab con carboplatino y paclitaxel es una opción terapéutica en pacientes con PS 0-1 con CPCNP metastásico no escamoso, en ausencia de contraindicaciones para el uso de inmunoterapia [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3], y más específicamente [III, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3] para EGFR
- La combinación de atezolizumab y carboplatino / nab-P seguida de atezolizumab de mantenimiento representa una nueva oportunidad de tratamiento estándar [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3]
- Otras combinaciones de QT a base de platino y anti-PD- (L1) demostrarán superioridad a la QT estándar a base de platino. En ausencia de contraindicaciones y condicionada por el registro y accesibilidad de combinaciones anti-PD- (L) 1 con QT basada en platino, esta estrategia debe ser preferida a la QT basada en platino en pacientes con PS 0-1 y PD-L1 < 50%
- Nivolumab más ipilimumab representa un régimen de tratamiento opcional para pacientes con NSCC [I, A; no aprobado por la EMA]
- Si PD- (L) 1 no está disponible para combinaciones de QT, se puede ofrecer bevacizumab combinado con paclitaxel / carboplatino en ausencia de contraindicaciones en pacientes con NSCC avanzado y PS 0-1 (se debe administrar bevacizumab hasta la progresión) [I, A]
- Bevacizumab podría considerarse con regímenes basados en platino más allá de paclitaxel / carboplatino en ausencia de contraindicaciones [II, B]

La guía utilizó un instrumento de graduación adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia del I al V (Tabla 1).

**Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptado de Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System)**

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
<small><sup>a</sup>By permission of the Infectious Diseases Society of America [324].</small>	



## ***American Society of Clinical Oncology (ASCO), Estados Unidos (2020)<sup>22</sup>.***

La guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio IV sin alteraciones driver, elaborado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de primera línea:

*1. Para pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$  50%), carcinoma de células no escamosas (CCNE), estado funcional (PS) de 0 a 1 y en ausencia de contraindicaciones para las terapias de puntos de control inmunológico, las opciones de tratamiento incluyen:*

**R1.1.** pembrolizumab como agente único (Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

**R1.2.** pembrolizumab / carboplatino / pemetrexed (Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

**R1.3.** atezolizumab / carboplatino / paclitaxel / bevacizumab en ausencia de contraindicaciones para bevacizumab.

(Calidad de evidencia: intermedia; Fuerza de recomendación: moderada).

**R1.4.** atezolizumab / carboplatino / nab-paclitaxel (Calidad de evidencia: baja; Fuerza de la recomendación: débil).

**R1.5.** No hay datos suficientes para recomendar otros inhibidores de puntos de control, inhibidores de puntos de control combinados o cualquier otra combinación de inhibidores de puntos de control inmunitarios con quimioterapia en el contexto de primera línea (Calidad de la evidencia: Alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

*2. Para pacientes con expresión de PD-L1 negativa (TPS 0%) y positiva baja (TPS 1% a 49%), CCNE y PS 0 a 1, en ausencia de contraindicaciones para las terapias de puntos de control inmunológico, las opciones de tratamiento incluyen:*

**R2.1.** Pembrolizumab / carboplatino / pemetrexed (Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

**R2.2.** Atezolizumab / carboplatino / paclitaxel / bevacizumab en ausencia de contraindicaciones a bevacizumab (Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

**R2.3.** Atezolizumab / carboplatino / nab-paclitaxel (Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

**R2.4.** Para los pacientes con expresión de PD-L1 negativa (TPS 0%) y positiva baja (TPS 1% a 49%), CCNE y PS 0 a 1, y que tienen contraindicaciones para la inmunoterapia o la rechazan, recomiendan quimioterapia estándar con combinaciones de dos medicamentos a base de platino como se describe en la actualización de 2015 (Tipo: basada en evidencia; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

**R2.5.** Para pacientes con expresión de PD-L1 negativa (TPS 0%) y positiva baja (TPS 1% a 49%), CCNE y PS 0 a 1, y que tienen contraindicaciones o rechazan la inmunoterapia y no se consideran candidatos para platino-terapia basada en la evidencia, recomiendan una terapia de dos fármacos sin platino como se describe en la actualización de 2015 (Tipo: basada en la evidencia; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: débil).

<sup>22</sup> Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al: Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol 38:1608-1632, 2020.

**R2.6.** Para los pacientes con baja expresión positiva de PD-L1 (TPS 1% a 49%), CCNE y PS 0 a 1, y que no son elegibles para la combinación de platino doblete con o sin pembrolizumab o la rechazan, recomiendan pembrolizumab (Calidad de la evidencia: baja; Fuerza de la recomendación: débil).

*3. Para pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$  50%) y carcinoma de células escamosas (CCE), en ausencia de contraindicaciones para la terapia de puntos de control inmunológico, las opciones de tratamiento incluyen:*

**R3.1.** Pembrolizumab como agente único (Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

**R3.2.** pembrolizumab / carboplatino / paclitaxel o nab-paclitaxel (Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: modera).

**R3.3.** No hay datos suficientes para recomendar otros inhibidores de puntos de control, inhibidores de puntos de control combinados o cualquier otra combinación de inhibidores de puntos de control inmunitarios con quimioterapia en el contexto de primera línea (Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

*4. Para pacientes con expresión de PD-L1 negativa (TPS 0%) y / o positiva baja (TPS 1% a 49%), Carcinoma de células escamosas (CCE), estado funcional (PS) de 0 a 1 y en ausencia de contraindicaciones para las terapias de puntos de control inmunológico, las opciones de tratamiento incluyen:*

**R4.1.** pembrolizumab / carboplatino / paclitaxel o nab-paclitaxel (Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: fuerte).

**R4.2.** Para pacientes con expresión de PD-L1 negativa (TPS 0%) y positiva baja (TPS 1% a 49%), CCE y PS 0 a 1, y con contraindicaciones para la inmunoterapia, recomiendan quimioterapia estándar con dos dosis de platino. combinaciones de medicamentos como se describe en la actualización de 2015 (Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

**R4.3.** Para pacientes con expresión de PD-L1 negativa (TPS 0%) y positiva baja (TPS 1% a 49%), CCE y PS 0 a 1, y con contraindicaciones para la inmunoterapia y no considerados candidatos para la terapia basada en platino, recomiendan quimioterapia estándar con dos combinaciones de medicamentos que no contienen platino, como se describe en la actualización de 2015 (Calidad de la evidencia: intermedia; Nivel de recomendación: débil).

**R4.4.** Para los pacientes con baja expresión positiva de PD-L1 (TPS 1% a 49%), CCE y PS 0 a 1, y que no son elegibles o rechazan una combinación de platino doble / pembrolizumab y tienen contraindicaciones para la quimioterapia doble, recomiendan pembrolizumab como agente único en ausencia de contraindicaciones para las terapias de puntos de control inmunológico (Calidad de la evidencia: baja; Fuerza de la recomendación: débil).

**NOTA.** Para todas las recomendaciones, los beneficios superan a los daños. El tipo de recomendación se basa en evidencia, salvo que se indique lo contrario (en este caso, todos los datos proceden de ECA).

### **Las limitaciones en la evidencia revisada para esta guía incluyen:**

La mayoría de las recomendaciones se basan en ensayos únicos.

- Datos inconsistentes e insuficientes para comparar la calidad de vida entre los estudios
- El papel de la inmunoterapia para pacientes con estado funcional 2



- Debido a la ciencia emergente, información insuficiente sobre los factores predictivos del paciente
- El papel de la carga de mutaciones tumorales
- El papel de la expresión del gen T-efector
- Datos insuficientes sobre la combinación de inhibidores de puntos de control o cualquier otra combinación de inhibidores de puntos de control inmunitarios con quimioterapia distintos de los recomendados en el entorno de primera línea.  
Por lo tanto, el Panel de expertos sugiere que los investigadores llenen estos vacíos y que la investigación futura debería incluir más resultados informados por los pacientes y generar más información sobre los factores predictivos del paciente.

### **National Institute for Health and Care Excellence - NICE, Reino Unido (2020)**

La guía de práctica clínica del NICE con respecto del tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas con expresión de PD-L1 >1%, sin mutación genética o proteína de fusión, realiza las siguientes recomendaciones:

#### **Cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso<sup>23</sup>**

##### *PDL1 al 50% o más*

- Atezolizumab en monoterapia
- Pembrolizumab.  
Pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel.
- Nivolumab con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino.

##### *PDL1 < 50%*

- Ofrecer gemcitabina o vinorelbina y cisplatino o carboplatino.
- Pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel
- Nivolumab con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino.

### **National Comprehensive Cancer network (NCCN), Estados Unidos (2021)<sup>24</sup>.**

#### **Non-Small Cell Lung Cancer**

La guía de práctica clínica para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, elaborado por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCNN, por sus siglas en inglés) realiza las siguientes recomendaciones:

La guía presenta un algoritmo para la terapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con expresión PD-L1 positiva ( $\geq 1-49\%$  y  $\geq 50\%$ ) sin mutación conductora, de tipo escamoso, estado clínico o performance status aceptable (ECOG 0-1) y sin contraindicación a inhibidores PD-1 o PD-L1; la guía recomienda dentro de las opciones preferidas a pembrolizumab en combinación con paclitaxel o paclitaxel unida a albumina + carboplatino. (Categoría 1).

La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de graduación (1, 2A, 2B y 3).

<sup>23</sup> Advanced squamous non-small-cell lung cancer: systemic anti-cancer therapy NICE Pathway last updated: 08 September 2021. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>

<sup>24</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung cancer. Version 1.2022 – December 7, 2021.



NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Es importante señalar que las recomendaciones brindadas por las GPC de ASCO, ESMO, NICE y NCCN respecto de pembrolizumab en combinación con Pemetrexed y platino, fueron realizadas en base al ensayo clínico KEYNOTE-407, los cuales serán descritos en la sección de ensayos clínicos del presente informe.

## NACIONALES

### *Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas (INEN) – Perú (2019)<sup>25</sup>*

En el documento técnico denominado tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, elaborado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se recomienda pembrolizumab en combinación con paclitaxel o nabpaclitaxel y carboplatino por 4 ciclos seguido de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, de tipo escamoso, con EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión PD-L1 candidatos a inmunoterapia.

Es importante señalar que el documento técnico realiza sus recomendaciones en base a las guías NCCN y ESMO que evaluaron el ensayo clínico KEYNOTE-407, la cual se describe en la sección de ensayos clínicos.

## 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### **National Institute for Health and Care Excellence NICE, Reino Unido (2019)<sup>26</sup> Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel or nabpaclitaxel for untreated metastatic squamous non-smallcell lung cancer [TA600].**

El objetivo de este informe fue determinar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de Pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nabpaclitaxel en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso no tratado, en base a la información provista por el fabricante y la información recopilada por el comité evaluador.

El comité refiere que el tratamiento actual para el CPCNP escamoso metastásico no tratado suele ser quimioterapia combinada basada en platino (quimioterapia estándar) para personas cuyos tumores expresan PD L1 con una puntuación de proporción tumoral inferior al 50 %, o monoterapia con pembrolizumab para personas cuyos tumores expresan PD L1 con una puntuación de proporción tumoral  $\geq 50\%$  .

<sup>25</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Documento Técnico: Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas. 2019. <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/09/RJ-341-2019.pdf>

<sup>26</sup> National Institute for health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel or nabpaclitaxel for untreated metastatic squamous non-smallcell lung cancer [TA600]. September 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ta600](http://www.nice.org.uk/guidance/ta600)



La principal evidencia clínica para pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel (terapia de combinación de pembrolizumab) proviene de un **ensayo controlado aleatorio en curso (KEYNOTE 407)**. Este sugiere que las personas que reciben la terapia combinada de pembrolizumab viven más que las que reciben quimioterapia estándar. La terapia de combinación de pembrolizumab solo se ha comparado indirectamente con la monoterapia de pembrolizumab en personas cuyos tumores expresan PD L1 con una puntuación de proporción tumoral del 50 % o superior.

Debido a que la evidencia clínica es inmadura, las estimaciones de costo-efectividad para la terapia de combinación de pembrolizumab son muy inciertas. Puede cumplir con los criterios de NICE para ser considerado un tratamiento que prolonga la vida al final de la vida en comparación con la quimioterapia estándar, pero existe incertidumbre al respecto. No cumple con los criterios para el final de la vida en comparación con la monoterapia con pembrolizumab para personas cuyos tumores expresan PD L1 con una puntuación de proporción tumoral  $\geq 50$ . El pembrolizumab debe suspenderse a los 2 años de tratamiento ininterrumpido o antes si la enfermedad progresa porque la evidencia clínica y el costo-efectividad se limita a 2 años de tratamiento y se desconoce la mejor duración del tratamiento.

El comité concluye que la terapia de combinación de pembrolizumab tiene el potencial de ser costo-efectivo, pero se necesita más evidencia para abordar las incertidumbres clínicas. Por lo tanto, recomienda su uso en el Cancer Drugs Fund para CPCNP escamoso, metastásico no tratado en adultos; solo si:

- pembrolizumab se suspende a los 2 años de tratamiento ininterrumpido, o antes si la enfermedad progresa, y
- el fabricante proporciona pembrolizumab a través de un acuerdo de acceso administrativo (AAA).

## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA

### 6.1 Revisiones Sistemáticas

De la búsqueda sistemática se recuperaron 15 artículos que luego de la lectura de los títulos y resúmenes se seleccionaron 8 RS/MA que incluyeron estudios para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): Las 8 RS/MA seleccionadas incluyeron el estudio Keynote – 407 que se analizan en la siguiente sección del presente informe

### 6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados

**Paz-Ares et al. (2018)<sup>27</sup>** Keynote-407, se trata de un ensayo fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (solución salina) que compara pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel frente a carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico.

Criterios de inclusión:

- Pacientes  $\geq$  de 18 años de edad.

<sup>27</sup> Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csósz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigadores. Pembrolizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas. N Engl J Med. 22 de noviembre de 2018; 379 (21): 2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 25 de septiembre.

- Diagnosticados con CPCNP escamoso metastásico estadio IV, sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.
- Con un estado funcional 0 o 1 medido por la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (En una escala de 5 puntos, donde 0 indica que no hay síntomas y puntuaciones más altas indican una discapacidad creciente).
- Presentaban al menos una lesión medible según la versión 1.1 de los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), y proporcionó una muestra de tumor para la determinación del estado de PD-L1.
- Con una esperanza de vida de al menos 3 meses y
- función orgánica adecuada.
- Los casos con histología mixta se incluyeron si tenían componente escamoso mayoritario.
- Los pacientes que habían recibido terapia adyuvante o neoadyuvante podían ser incluidos si habían finalizado dichos tratamientos como mínimo menos 12 meses antes.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con CPCNP de histología no escamosa.
- Pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas desde el punto de vista neurológico no tratadas o con meningitis carcinomatosa.
- Pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico.
- Pacientes con una enfermedad en tratamiento inmunosupresor, historia clínica de neumonitis no infecciosa que hubiera requerido el uso de glucocorticoides sistémicos.
- Pacientes que hubieran recibido radiación torácica con una dosis superior a 30 Gy en los 6 meses previos, y
- Pacientes con neuropatía periférica Grado  $\geq 2$ . No se permitió la inclusión de ningún paciente que hubiera recibido inmunoterapia previa.

Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab o placebo en el día 1 y durante un máximo de 35 ciclos. En los 4 primeros ciclos, los pacientes recibieron además carboplatino (día 1) y paclitaxel (día 1) o carboplatino (día 1) y nab-paclitaxel (día 1, 8 y 15). Todos los tratamientos fueron administrados por vía intravenosa en ciclos de 3 semanas. Las dosis de tratamiento de quimioterapia aceptadas en el ensayo fueron las siguientes: carboplatino: AUC 6 mg/mL/min., paclitaxel: 200 mg/m<sup>2</sup> y nab-paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup>. A los pacientes que recibieron paclitaxel se les administró, según las guías locales, premedicación con glucocorticoides, antihistamínicos y antagonistas-H<sub>2</sub>. Este tipo de premedicación no fue necesario para los pacientes que recibieron nab-paclitaxel.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola respectivamente, y se estratificaron, antes de la aleatorización, según:

- la expresión de PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$  vs. TPS  $< 1\%$ )
- elección por el investigador del taxano (paclitaxel vs. nab-paclitaxel).
- región geográfica (Este de Asia vs. resto del mundo).

El tratamiento asignado se continuó hasta la progresión radiográfica de la enfermedad, acontecimiento adverso inaceptable, la decisión del investigador o del paciente de abandonar el ensayo. Si la toxicidad era claramente atribuible a uno de los fármacos, se podía discontinuar sólo ese fármaco. Se realizó la evaluación de las imágenes para conocer el estado tumoral cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta

la semana 45 y posteriormente cada 12 semanas. Aquellos pacientes que tuvieron progresión radiográfica de la enfermedad pero que clínicamente estaban estables pudieron continuar con el tratamiento a discreción del investigador hasta que la progresión de la enfermedad fue confirmada por pruebas de imagen realizadas al menos 28 días después de la primera prueba de imagen que mostró la progresión de la enfermedad.

Por protocolo, a los pacientes en el brazo de placebo-quimioterapia se les permitía un cruzamiento para recibir pembrolizumab en monoterapia en caso de una progresión de la enfermedad verificada por una revisión radiológica, central, independiente y ciega.

### **Variable primaria del estudio [Marco de tiempo: hasta aproximadamente 19 meses (fecha de corte de la base de datos del 3 de abril de 2018)]**

- Sobrevida global (SG)
- Sobrevida libre de progresión (SLP)  
Evaluada en base a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, versión 1.1 (RECIST 1.1) y verificada por una revisión radiológica, central, independiente y ciega.

### **VARIABLES SECUNDARIAS DEL ESTUDIO**

- Tasa de respuesta objetiva (TRO),
- Duración de la respuesta (DR)  
Ambas también evaluadas en base a los criterios RECIST 1.1 y verificada por una revisión radiológica, central, independiente y ciega.
- Seguridad.
- Otras variables exploratorias especificadas en el protocolo: se evaluaron la SLP tras una línea de tratamiento posterior (SLP2) evaluada por el comité evaluador y por el investigador. La SG, SLP y TRO según la expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ ) y por taxano (la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel) y la calidad de vida relacionada con la salud utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 y EuroQoL (EQ) -5D.

Dentro del análisis poblacional, la eficacia se evaluó mediante un análisis por intención de tratar (ITT). La seguridad se evaluó mediante un análisis por protocolo. Se empleó el método de Kaplan-Meier para realizar la estimación de las curvas de SG, SLP y DR. Las diferencias de SG y SLP entre los dos grupos de tratamiento se valoraron mediante la prueba log-rank estratificada. Se determinaron los cocientes de riesgo (HR de sus siglas en inglés, hazard ratio) junto con sus intervalos de confianza correspondientes empleando el modelo de riesgo proporcional Cox estratificado y el método de remuestreo de Efron. Las diferencias en la TRO entre los dos grupos de tratamiento se comprobaron aplicando el método de Miettinen y Nurminen estratificado. La estratificación para el análisis de los modelos log-rank, Cox y Miettinen y Nurminen se realizó siguiendo los mismos factores de estratificación que fueron empleados en el proceso de aleatorización.

**El análisis estadístico inicial incluía dos análisis intermedios durante el estudio y un análisis final. Sin embargo, se añadió un tercer análisis intermedio para poder identificar los efectos del tratamiento a largo plazo.** Se determinó que, para una muestra de 560 pacientes, el estudio tendría una potencia del 90% para demostrar una HR de 0,70 para la progresión de la enfermedad o muerte, con un alfa de 0,01 basado en 415 eventos (test unilateral); y una potencia del 85% para mostrar una HR de 0,70 para muerte, con un alfa de 0,01 basado en 361 muertes (test unilateral), para la

comparación entre el grupo de la combinación con pembrolizumab y el grupo de la combinación con placebo.

**Table S1.** Summary of the Interim and Final Analyses in the Original and Amended Protocols.

Analysis	Key Endpoints	Timing	Estimated Time After First Patient Randomized	Primary Purpose
<b>Original Protocol:</b> overall type I error controlled at one-sided 0.025, with preallocated alpha of 0.005 for ORR, 0.015 for PFS, and 0.005 for OS				
First interim	• ORR	~200 patients are followed for ~28 weeks (i.e., so that each patient has $\geq 4$ tumor assessments)	Not specified	• Demonstrate superiority for ORR
Second interim	• PFS • OS	~331 PFS events observed	~18 months	• Demonstrate superiority for PFS • Demonstrate superiority for OS
Final	• OS	~334 deaths observed	~27.2 months	• Demonstrate superiority for OS
<b>Final Protocol:</b> overall type I error controlled at one-sided 0.025, with preallocated alpha of 0.005 for ORR, 0.01 for PFS, and 0.01 for OS				
First interim*	• ORR	~200 patients are followed for ~28 weeks (i.e., so that each patient has $\geq 4$ tumor assessments)	~15 months	• Demonstrate superiority for ORR
Second interim	• PFS • OS	~332 PFS events observed	~20 months	• Demonstrate superiority for PFS • Demonstrate superiority for OS
Third interim	• PFS • OS	~415 PFS events observed	~25 months	• Demonstrate superiority for PFS • Demonstrate superiority for OS
Final	• OS	~361 deaths observed	~31 months	• Demonstrate superiority for OS

\* The first interim analysis included the first 204 patients enrolled and was based on a data cutoff date of October 27, 2017. At this analysis, the response rate was significantly higher in the pembrolizumab-combination group (58.4% [95% CI, 48.2%–68.1%]) than in the placebo-combination group (35.0% [95% CI, 25.8%–45.0%]) (P<0.001).

ORR denotes response rate. OS denotes overall survival. PFS denotes progression-free survival.

## Resultados

Entre el 19 de agosto de 2016 y el 28 de diciembre de 2017, un total de 559 pacientes de 125 centros que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron asignados aleatoriamente a uno de los brazos del estudio:

- 278 pacientes fueron asignados al grupo de pembrolizumab más quimioterapia, de los cuales todos recibieron al menos una dosis de tratamiento.
- 281 pacientes fueron asignados al grupo de placebo más quimioterapia, de los cuales 280 recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Las características basales y de la enfermedad fueron las esperadas para un estudio clínico con pacientes con CPCNP escamoso metastásico y estuvieron balanceadas, excepto por una mayor proporción de hombres (n = 235; 83,6 %) en el brazo de combinación con placebo en comparación con el brazo de combinación con pembrolizumab (n = 220; 79,1 %) y una mayor proporción de pacientes con ECOG PS 1 en el brazo de combinación con pembrolizumab (n = 205; 73,7 %) en comparación con el grupo de combinación de placebo (n = 191; 68,0 %). El estudio incluyó un 63.1% de pacientes con una expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ , un 60.1% de pacientes que recibieron paclitaxel, y un 19.0% de personas procedentes del Este Asia (Tabla 1).

Tabla 1 Características de los pacientes

Characteristic	Pembrolizumab Combination (N=278)	Placebo Combination (N=281)
<b>Age</b>		
Median (range) — yr	65 (29–87)	65 (36–88)
<65 yr — no. (%)	127 (45.7)	127 (45.2)
<b>Male sex — no. (%)</b>		
	220 (79.1)	235 (83.6)
<b>Region of enrollment — no. (%)</b>		
East Asia	54 (19.4)	52 (18.5)
Rest of the world	224 (80.6)	229 (81.5)
<b>ECOG performance-status score — no. (%)†</b>		
0	73 (26.3)	90 (32.0)
1	205 (73.7)	191 (68.0)
<b>Smoking status — no. (%)</b>		
Current or former	256 (92.1)	262 (93.2)
Never	22 (7.9)	19 (6.8)
<b>Histologic features — no. (%)</b>		
Squamous	272 (97.8)	274 (97.5)
Adenosquamous‡	6 (2.2)	7 (2.5)
<b>Brain metastases — no. (%)</b>		
	20 (7.2)	24 (8.5)
<b>PD-L1 tumor proportion score — no. (%)§</b>		
<1%	95 (34.2)	99 (35.2)
≥1%	176 (63.3)	177 (63.0)
1–49%	103 (37.1)	104 (37.0)
≥50%	73 (26.3)	73 (26.0)
Could not be evaluated¶	7 (2.5)	5 (1.8)
<b>Previous therapy for nonmetastatic disease — no. (%)</b>		
Thoracic radiotherapy	17 (6.1)	22 (7.8)
Neoadjuvant or adjuvant therapy	5 (1.8)	8 (2.8)

En el momento del **segundo análisis interino**, la mediana de seguimiento fue **7,8 meses** (rango 0,1 y 19,1), con una duración media de tratamiento de 6,3 meses ( $\pm 4,1$  meses de desviación estándar) para el brazo de la combinación con pembrolizumab, y de 4,7 meses ( $\pm 3,5$  meses de desviación estándar) para el brazo de la combinación con placebo. Las 4 dosis planeadas de carboplatino fueron administradas al 78,8% de los pacientes en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente al 73,2% de los pacientes en el brazo de la combinación con placebo. Con respecto al paclitaxel, recibieron 4 ciclos el 78,7% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab, y el 71,3% en el grupo de la combinación con placebo. En relación al nab-paclitaxel, el 22,9% del grupo de pembrolizumab y el 21,2% del grupo placebo recibieron las 12 dosis totales. El 66,1% y 64,6%, respectivamente, recibieron de 5 a 11 dosis.

En la combinación de pembrolizumab, 12 pacientes recibieron pembrolizumab en monoterapia por una media de 3 ciclos (rango 1 a 10) una vez que la progresión de la enfermedad fue confirmada. En la combinación con placebo, 75 pacientes pasaron a recibir monoterapia de pembrolizumab dentro del ensayo tras la progresión de la

enfermedad. Además, otros 14 pacientes recibieron otro inhibidor de PD-1 o PD-L1 fuera del ensayo. **Esto hace que la tasa efectiva de cruzamiento o cross over fuera del 31,7% en la población IIT (de 281 pacientes) y 42,8% en la población que discontinuó el tratamiento por cualquier motivo (de 208 pacientes).**

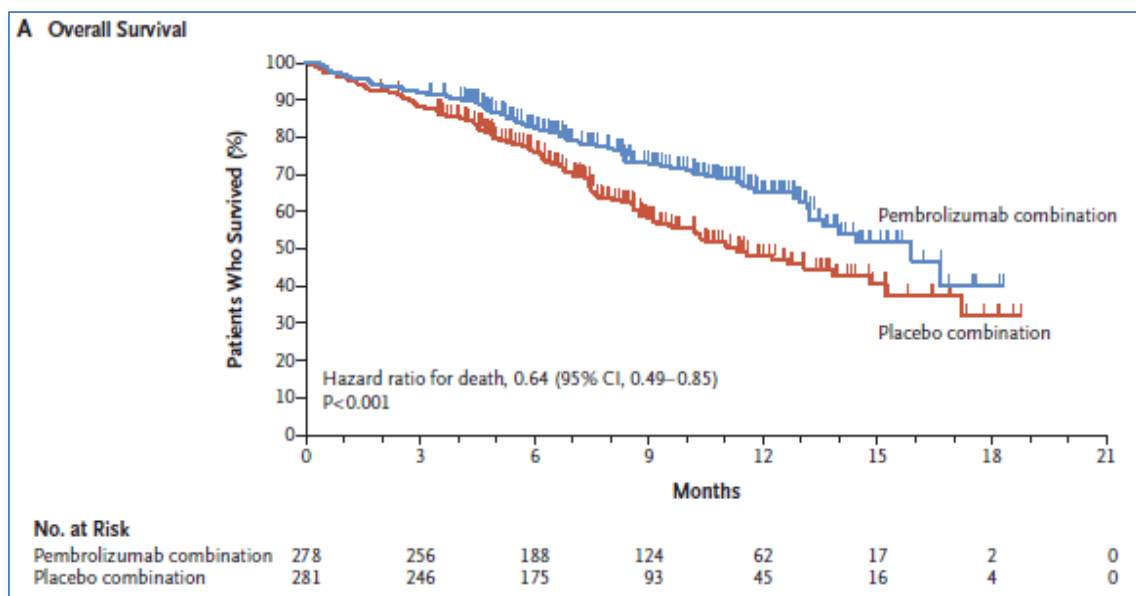
Los principales resultados de eficacia fueron:

### **Sobrevida Global (SG) (segundo análisis interino)**

Con 205 muertes en la población por intención de tratar, la proporción estimada de pacientes que estaban vivos a los 12 meses fue del 65,2 % en el grupo de combinación de pembrolizumab y del 48,3 % en el grupo de combinación de placebo.

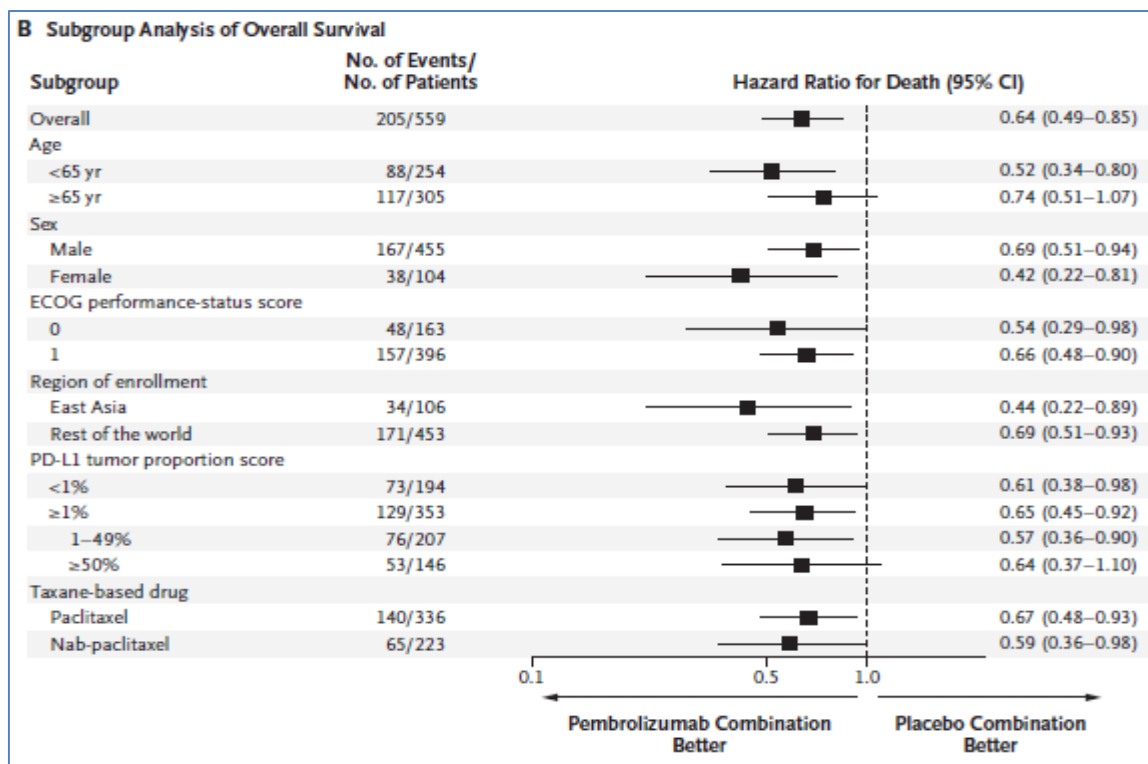
En la población ITT, la mediana de SG en el brazo de la combinación con pembrolizumab fue de **15,9 meses** (IC95%: 13,2 – no alcanzada), y la del brazo de la combinación con placebo fue de **11,3 meses** (IC95%: 9,5 – 14,8), con una HR de 0,64 (95% IC: 0,49 – 0,85;  $p < 0,001$ ) (Figura 1).

**Figura 1:** Kaplan-Meier para la sobrevida global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE- 407 (población por intención de tratar).

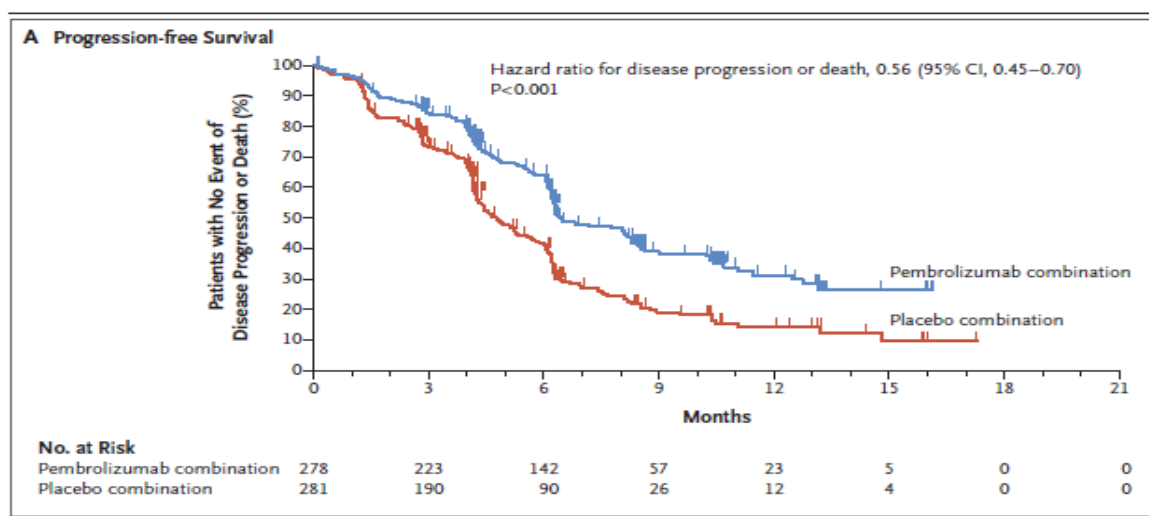


En el análisis de subgrupos (Figura 2) el HR para la SG fue inferior a 1,00 en todos los subgrupos que se analizaron. Aunque los límites superiores de los intervalos de confianza del 95 % cruzaron 1,00 para los pacientes  $\geq 65$  años (HR, 0,74; IC 95 %, 0,51 a 1,07) y aquellos con una puntuación de proporción tumoral PD-L1  $>50\%$  (las medianas de SG no se alcanzaron en ninguno de los dos brazos; HR =0,64; IC95%: 0,37 – 1,10).

Por otro lado, las medianas de SG para TPS  $<1\%$  fue de 15,9 meses para el brazo con pembrolizumab y de 10,2 meses para el del placebo con una HR de 0,61 (95% IC: 0,38 – 0,98); para TPS =1-49% fueron de 14,0 y 11,6 meses respectivamente con un HR de 0,57 (95% IC: 0,36 – 0,90).

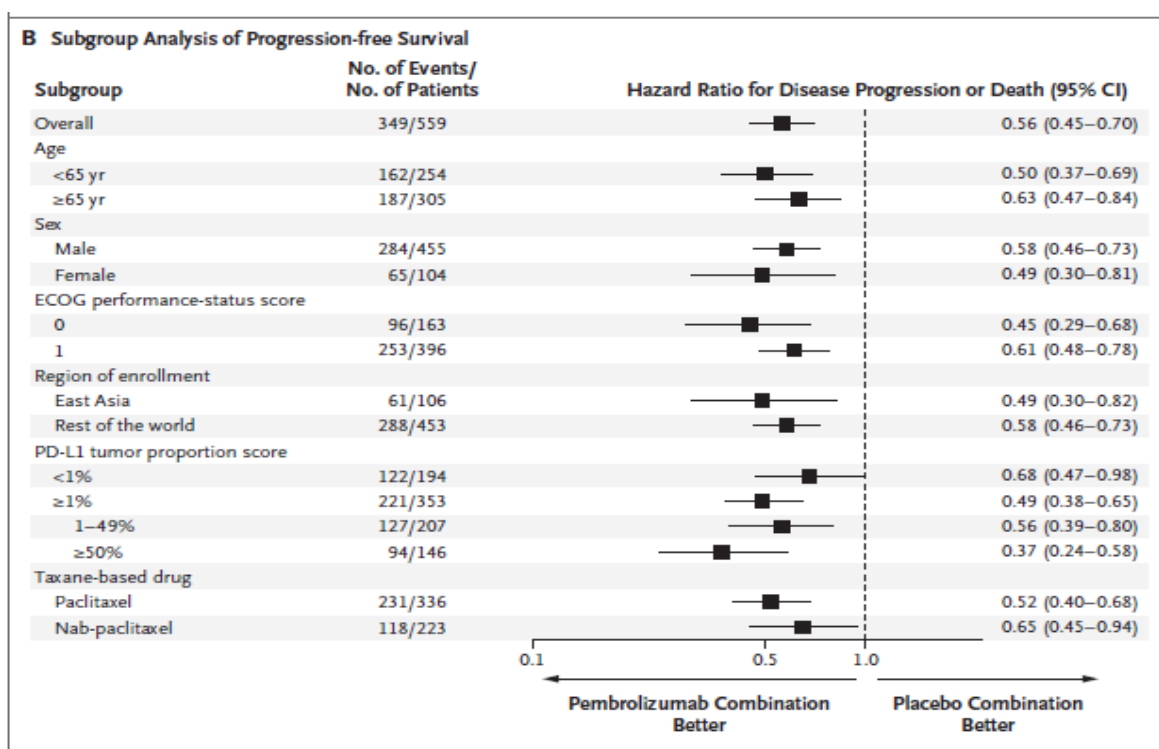
**Figura 2:** Forest plot del cociente de riesgo (HR) de SG por subgrupo (población ITT) a fecha de corte 03 abril de 2018.**Sobrevida libre de progresión (SLP) (segundo análisis interino).**

Con 349 eventos de progresión de la enfermedad o muerte, la mediana de SLP fue de **6,4 meses** (95% IC: 6,2 – 8,3) en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente a **4,8 meses** (95% IC: 4,3 – 5,7) en el grupo de la combinación de placebo, con una HR de 0,56 (95% IC: 0,45 – 0,70;  $p < 0,001$ ) (Figura 3).

**Figura 3:** Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-407 (población por intención de tratar).

En el análisis de subgrupos (Figura 4), el HR para la SLP fue inferior a 1,00 en todos los subgrupos que se analizaron. La mediana de SLP entre pacientes con una puntuación de proporción tumoral de PD-L1 de <1% en el grupo de combinación con pembrolizumab frente al grupo de combinación con placebo fue **6,3 meses frente 5,3 meses**, respectivamente [HR 0,68; IC95 %, 0,47 a 0,98], entre aquellos con una puntuación de 1 a 49 %, 7,2 meses versus 5,2 meses [HR 0,56; IC 95 %, 0,39 a 0,80], y entre aquellos con una puntuación de ≥50 %, 8,0 meses frente a 4,2 meses [HR 0,37; IC95 %, 0,24 a 0,58]

**Figura 4:** Forest Plot de la supervivencia libre de progresión por subgrupos de pacientes.



### Tasa de respuesta objetivo y duración de la respuesta.

La tasa de respuesta objetiva fue evaluada mediante revisión radiológica centralizada, independiente y ciega, siendo de **57,9%** (IC95%: 51,9 – 63,8) en el brazo de la combinación con pembrolizumab y de **38,4%** (IC95%: 32,7 – 44,4) en el brazo de la combinación con placebo. La mediana de tiempo de respuesta fue de 1,4 meses para cada grupo.

**Limitaciones del estudio KEYNOTE 407:** El sesgo del investigador y del encuestado aún puede haber existido, a pesar de un estudio doble ciego, ya que los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (AE) específicos comúnmente asociados con pembrolizumab pueden haber hecho que la asignación de tratamiento sea predecible. Esto puede haber influido en resultados como la SLP, específicamente en términos de retrasar o acelerar una exploración para confirmar la progresión de la enfermedad según el régimen de tratamiento sospechado.

Se permitió el cruce del brazo de combinación con placebo a la monoterapia con pembrolizumab, lo que puede confundir los resultados del análisis de la SG. Dado que



los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte a pesar de la posibilidad de confusión debido al cruce.

Hubo una mayor proporción de pacientes con ECOG PS 1 y menos pacientes masculinos en el grupo de combinación de pembrolizumab en comparación con el grupo de combinación de placebo. La combinación de estos factores puede tener resultados sesgados a favor del grupo de combinación con placebo.

La duración del seguimiento en Keynote 407 fue corta. Se requieren datos de SG, SLP a largo plazo para garantizar que los resultados observados en este estudio sean consistentes y se mantengan durante un período más largo. Además, existe la posibilidad de que se desarrollen EA tóxicos retardados relacionados con el sistema inmunitario con el tiempo con medicamentos como pembrolizumab, y la duración del ensayo fue inadecuada para capturar estos eventos. También se requieren datos de seguridad a largo plazo.

Merck Sharp & Dohme financió el ensayo, proporcionó los tratamientos del ensayo y colaboró con los autores académicos en el diseño del ensayo y la recopilación, análisis e interpretación de los datos.

**Paz-Ares et al. (2020)<sup>28</sup>**. En el análisis final, del ensayo KEYNOTE-407,

A partir del corte de datos para este análisis (9 de mayo de 2019), la mediana (rango) de tiempo desde la aleatorización hasta la muerte o la fecha de corte de datos para aquellos que estaban vivos fue de **14,3** (0,1-31,3) meses. Un total de **40 pacientes** (14,4 %) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y **cinco pacientes** (1,8 %) en el grupo de placebo más quimioterapia continuaban recibiendo su tratamiento de estudio inicialmente asignado a la fecha de corte de los datos.

La terapia posterior fue recibida por 89 pacientes (32,0 %) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 167 pacientes (59,4 %) en el grupo de placebo más quimioterapia. En el grupo de pembrolizumab más quimioterapia, un total de 23 pacientes completaron 2 años de tratamiento y 21 pacientes recibieron el tratamiento del estudio después de la progresión.

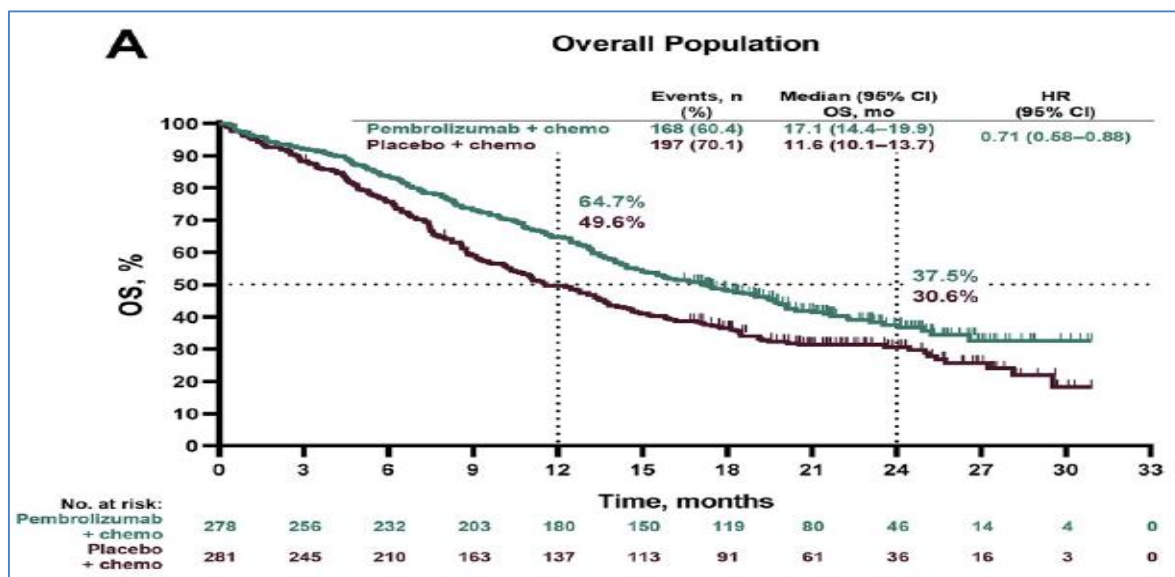
Con una mediana de seguimiento de **14,3 meses** (rango, 0,1–31,3 meses) y tras el corte de datos a 9 de mayo de 2019) se observó:

**Mediana de sobrevida global** fue de **17,1 meses** (14,4-19,9) para el brazo de la combinación con pembrolizumab y de **11,6 meses** (10,1-13,7) para el brazo de la combinación con placebo y un HR 0.71 (IC95%, 0.58-0.88). (Figura 5).

Un 49,1% de los pacientes del brazo control habían recibido una inmunoterapia en segunda línea (cruzamiento o crossover).

<sup>28</sup> Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, Deng X, Zhang Y, Bas T, Piperdi B, Halmos B. Un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de pembrolizumab más quimioterapia en pacientes con CPNM escamoso metastásico: análisis final especificado por protocolo de KEYNOTE-407. J Thorac Oncol. 2020 de octubre; 15 (10): 1657-1669. doi: 10.1016/j.jtho.2020.06.015. Epub 2020 26 de junio.

**Figura 5: Sobrevida Global (análisis final, seguimiento a 14,3 meses)**



En el análisis de subgrupos el HR para la SG fue:

En pacientes con PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ : HR 0.67 (IC95% 0.51-0.87)

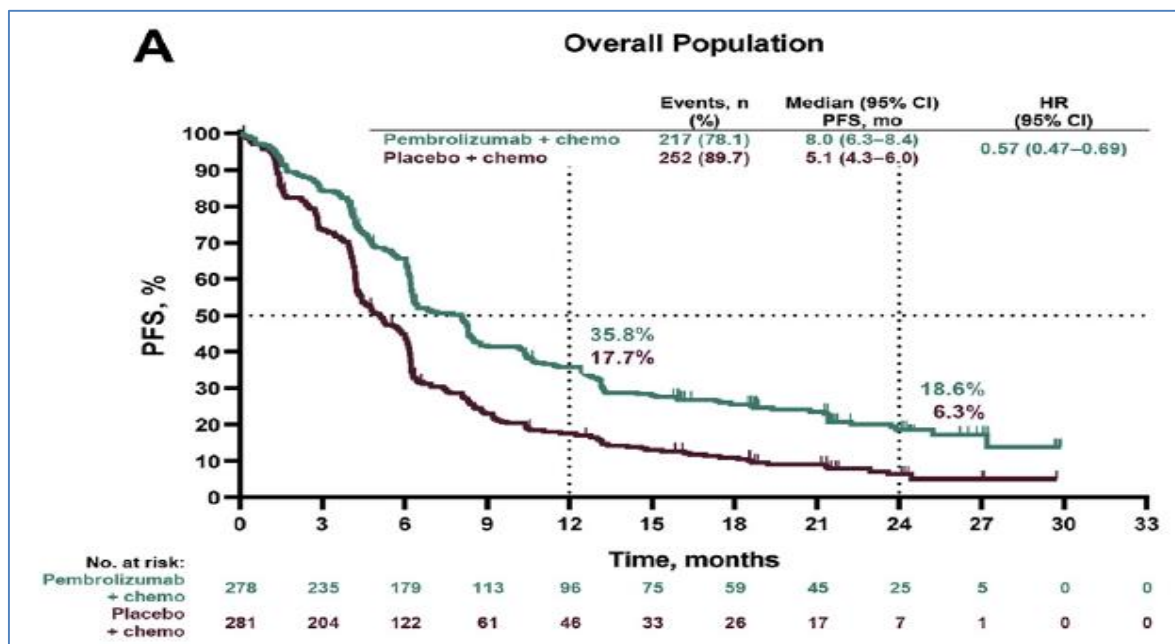
**En pacientes con PD-L1 TPS  $< 1\%$ : HR 0.79 (IC95% 0.56-1.11) No significativo**

**En pacientes con PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ : HR 0.79 (IC95% 0.52-1.21) No significativo**

En pacientes con PD-L1 TPS 1% - 49%: HR 0.59 (IC95% 0.42-0.84)

**Mediana de sobrevida libre de progresión fue de 8 meses (6.3-8.4) para el brazo de la combinación con pembrolizumab y de 5.1 meses (4.3-6.0) para el brazo de la combinación con placebo y un HR 0.57 (IC95%, 0.47-0.69).** (Figura 6).

**Figura 6: Sobrevida libre de progresión (análisis final, seguimiento a 14,3 meses)**



En el análisis de subgrupos el HR para la SLP fue:

En pacientes con PD-L1 TPS  $\geq$  1%: HR 0.50 (IC95% 0.39-0.63)

En pacientes con PD-L1 TPS < 1%: HR 0.67 (IC95% 0.49-0.91)

### Tasa de respuesta objetiva.

En general, 174 pacientes (**62,6 %** [IC 95 %: 56,6-68,3]) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 108 pacientes (**38,4 %** [IC 95 %: 32,7-44,4]) en el grupo de placebo más quimioterapia tuvieron una respuesta objetiva

### Duración de la respuesta (DR)

La mediana (rango) de DR para los pacientes con respuesta en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia fue de **8,8** (1,3+ a 28,4+) **meses** y para los pacientes en el grupo de placebo más quimioterapia fue de **4,9** (1,3+ a 28,3+) **meses**.

### SLP2

La mediana de SLP-2 fue de **13,8** (IC95% 12,2 a 15,9) **meses** en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y de **9,1** (IC95% 8,2 a 10,2) **meses** en el grupo de placebo más quimioterapia (HR, 0,59 [IC95 %: 0,49 a 0,72])

### CLINICAL TRIAL: Fecha estimada de finalización del estudio: 21 marzo 2023

**Mazieres J. et al. (2019)<sup>29</sup>**. Evaluaron los resultados informados por los pacientes (PROs) de KEYNOTE-407 que se evaluaron como criterios de valoración exploratorios preespecificados. Estos análisis evaluaron los cambios desde el inicio en el estado de salud global/calidad de vida (GHS/QoL) y el tiempo hasta el deterioro de los síntomas del cáncer de pulmón.

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) se evaluó utilizando el Cuestionario de calidad de vida para el tratamiento del cáncer-Core 30 (QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Módulo 13 del Cuestionario de calidad de vida para el cáncer de pulmón (QLQ-LC13). El EQ-5D-3L se recolectó para generar valores de utilidad para estados de salud requeridos para el modelado de costo-efectividad.

Los puntos de evaluación de los PRO fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 9 y 18 (durante y después de la terapia con platino) en la puntuación del estado de salud global/calidad de vida (GHS/QOL) del QLQ-C30 y el tiempo hasta el deterioro de la tos, el dolor torácico o disnea del QLQ-C30 y QLQ-LC13. Los PRO se analizaron en todos los pacientes asignados al azar que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y que completaron al menos una evaluación de PRO, y los resultados se proporcionan con valores de p nominales bilaterales.

<sup>29</sup> Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Cicin I, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Kato T, Ramlau R, Novello S, Reddy S, Kopp HG, Piperdi B, Li X, Burke T, Paz-Ares L. Calidad de vida relacionada con la salud con carboplatino-paclitaxel o nab-paclitaxel con o sin pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico. J Clin Oncol. 20 de enero de 2020; 38 (3): 271-280. doi: 10.1200/JCO.19.01348. Epub 2019 21 de noviembre.



## Resultados

Entre el 19 de agosto de 2016 y el 28 de diciembre de 2017, 559 pacientes fueron asignados al azar a pembrolizumab más quimioterapia (n = 278) o placebo más quimioterapia (n = 281; Fig. 1). A partir del corte de datos (3 de abril de 2018), la mediana de seguimiento fue de 7,8 meses (rango, 0,1-19,1 meses). Como se informó anteriormente, las características iniciales fueron similares entre los grupos a excepción de aquellos con estado funcional 0.

La puntuación GHS/QoL mejoró para el grupo de combinación de pembrolizumab desde el inicio: semana 9, fue 1,8 (media de los mínimos cuadrados [LS]) [IC95% 20,9 a 4,4]; semana 18, 4,3 [IC95% 1,7 a 6,9] y se deterioró en el grupo de combinación con placebo (semana 9, 21,8 [IC95% 24,4 a 0,7]; semana 18, 20,57 [IC95% 23,3 a 2,2]). Las diferencias entre grupos mejoraron para el grupo de combinación de pembrolizumab (diferencia en las puntuaciones medias de LS: semana 9, 3,6 [IC95 %, 0,3 a 6,9], valor p nominal = 0,0337; semana 18, 4,9 [IC95% 1,4 a 8,3], valor p nominal = 0,0060). Sin embargo, según las pautas basadas en la evidencia, la relevancia clínica de este hallazgo es pequeña. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el deterioro de la tos, el dolor torácico o la disnea en ninguno de los grupos (HR, 0,79; IC95 %, 0,58 a 1,06]; p nominal = 0,125).

La principal limitación de este estudio fue el corto período de seguimiento (7.8 meses) en la evaluación de los PRO. El seguimiento limitado se basó, en parte, en la revelación del estudio en el segundo análisis intermedio (siguiendo la recomendación de la junta de supervisión y seguridad de datos externos). Otra limitación fue la disminución de las tasas de finalización de PRO con el aumento del seguimiento y la diferencia moderada en las tasas de finalización entre los grupos debido a la progresión de la enfermedad en el grupo de combinación con placebo. Además, las puntuaciones de cambio de PRO informadas aquí pueden no ser generalizables a poblaciones con diferentes valores PRO de referencia.

## 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### 7.1 Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas encontradas incluyen los resultados de seguridad del estudio Keynote-407 que se analizarán en la siguiente sección del informe.

### 7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados

**Paz-Ares et al. (2018)**<sup>30</sup> Keynote-407, se trata de un ensayo fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (solución salina) que compara pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel frente a carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico.

La seguridad se evaluó en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La mediana de exposición al tratamiento fue de 169 días en los pacientes del brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y de 127

<sup>30</sup> Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csósz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigadores. Pembrolizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas. N Engl J Med. 22 de noviembre de 2018; 379 (21): 2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 25 de septiembre.



días en los pacientes que recibieron solo quimioterapia, con una mediana de 8 y 6 ciclos respectivamente. La exposición al carboplatino/paclitaxel (o nab-paclitaxel) fue similar entre los brazos de tratamiento.

## Resultados:

Los eventos adversos (EA) por cualquier causa e independientemente de si fueron atribuidos al tratamiento por el investigador o no, ocurrieron en el 98,2% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 97,9% de los pacientes en el grupo de la combinación con placebo (Tabla 2). Los EA más frecuentes en los pacientes del brazo de combinación frente a la quimioterapia sola fueron: anemia (53,2% vs. 51,8%), alopecia (46,0% vs. 36,4%), neutropenia (37,8% vs. 32,9%), náuseas (35,6% vs. 32,1%), trombocitopenia (30,6 vs. 23,2) diarrea (29,9% vs. 23,2%), neuropatía periférica (20,5% vs. 16,1,9%), vómitos (16,2% vs. 11,8%), hipotiroidismo (7,9% vs. 1,8%), hipertiroidismo (7,2% vs. 0,7%), neutropenia febril (5,4% vs. 3,9%), neumonitis (5,4% vs. 1,4%), colitis (2,2% vs. 1,1%) y hepatitis autoinmune (1,8% vs. 0%). En ambos grupos, los EAs más comunes fueron anemia, alopecia y neutropenia. Los EAs más comunes reportados por al menos un 10% de pacientes fueron alopecia y prurito en la combinación de pembrolizumab y dolor de espalda en la combinación de placebo. Se observó un ligero aumento de la incidencia de algunos de los EA atribuibles a la asociación carboplatino-paclitaxel como alopecia, mielosupresión y neuropatía en el grupo que se combinó con pembrolizumab.

La toxicidad en los pacientes  $\geq 65$  años puede ser superior como ocurre en estudios previos, lo que también ocurre con la elección del taxano y por el tipo de región geográfica. Los datos de seguridad en pacientes  $> 75$  años se consideran limitados para sacar conclusiones de la tolerabilidad de la terapia combinada.

Los eventos de grado  $\geq 3$  ocurrieron en un 69,8% y 68,2% de los pacientes respectivamente. El 13,3% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 6,4% de los pacientes en el grupo de la combinación con placebo discontinuaron todos los fármacos del estudio. Las tasas de abandono de pembrolizumab y de placebo fueron de 17,3% y 7,9% respectivamente (Tabla 2). Las tasas de EAs en pacientes que recibieron paclitaxel y nab-paclitaxel fueron similares. Los EAs que llevaron a la muerte del paciente ocurrieron en 23 de los 278 pacientes (8,3%) en el brazo de la combinación con pembrolizumab y en 18 de 281 pacientes (6,4%) en el brazo de la combinación con placebo. Los EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte según criterio del investigador fueron del 3,6% en el brazo combinado frente al 2,1% del grupo de la quimioterapia. Los EAs de grado  $\geq 3$  reportados en al menos el 10% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab o en el de placebo fueron anemia (15,5% y 20,4%) y neutropenia (22,7% y 24,6%). Los EAs de grado  $\geq 3$  que fueron más frecuentes en el grupo de la combinación con pembrolizumab que en el del placebo fueron neumonitis y hepatitis autoinmune.

**Tabla 2.** Eventos adversos de cualquier causa

Table 2. Adverse Events of Any Cause in the As-Treated Population.*				
Event	Pembrolizumab Combination (N=278)		Placebo Combination (N=280)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
<i>number of patients (percent)</i>				
Any event	273 (98.2)	194 (69.8)	274 (97.9)	191 (68.2)
Event leading to discontinuation of all treatment components†	37 (13.3)	34 (12.2)	18 (6.4)	18 (6.4)
Event leading to discontinuation of any treatment component‡	65 (23.4)	54 (19.4)	33 (11.8)	29 (10.4)
Discontinuation of pembrolizumab or placebo	48 (17.3)	44 (15.8)	22 (7.9)	21 (7.5)
Discontinuation of carboplatin	31 (11.2)	28 (10.1)	21 (7.5)	19 (6.8)
Discontinuation of paclitaxel or nab-paclitaxel	44 (15.8)	33 (11.9)	28 (10.0)	24 (8.6)
Event leading to death§	23 (8.3)	23 (8.3)	18 (6.4)	18 (6.4)
Event leading to death that was attributed to a trial regimen by an investigator¶	10 (3.6)	10 (3.6)	6 (2.1)	6 (2.1)
Event occurring in ≥15% of patients in either group				
Anemia	148 (53.2)	43 (15.5)	145 (51.8)	57 (20.4)
Alopecia	128 (46.0)	1 (0.4)	102 (36.4)	3 (1.1)
Neutropenia	105 (37.8)	63 (22.7)	92 (32.9)	69 (24.6)
Nausea	99 (35.6)	3 (1.1)	90 (32.1)	4 (1.4)
Thrombocytopenia	85 (30.6)	19 (6.8)	65 (23.2)	18 (6.4)
Diarrhea	83 (29.9)	11 (4.0)	65 (23.2)	6 (2.1)
Decreased appetite	68 (24.5)	6 (2.2)	82 (29.3)	5 (1.8)
Constipation	64 (23.0)	2 (0.7)	61 (21.8)	3 (1.1)
Fatigue	63 (22.7)	9 (3.2)	72 (25.7)	11 (3.9)
Asthenia	60 (21.6)	6 (2.2)	59 (21.1)	10 (3.6)
Arthralgia	57 (20.5)	4 (1.4)	40 (14.3)	2 (0.7)
Peripheral neuropathy	57 (20.5)	3 (1.1)	45 (16.1)	2 (0.7)
Vomiting	45 (16.2)	1 (0.4)	33 (11.8)	6 (2.1)
Cough	37 (13.3)	2 (0.7)	47 (16.8)	3 (1.1)
Dyspnea	36 (12.9)	4 (1.4)	45 (16.1)	3 (1.1)

Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (iAEs) ocurrieron en 80 de los 278 pacientes (28,8%) en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en 24 de 280 pacientes (8,6%) en el grupo de combinación con placebo. Estos eventos fueron de grado  $\geq 3$  en 30 de 278 pacientes (10,8%) y en 9 de 280 pacientes (3,2%) respectivamente. Un paciente de cada grupo murió debido a un iAEs (neumonitis en ambos casos) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (iAEs)

Table 3. Adverse Events of Interest in the As-Treated Population.*				
Event	Pembrolizumab Combination (N=278)		Placebo Combination (N=280)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
<i>number of patients (percent)</i>				
Any event	80 (28.8)	30 (10.8)	24 (8.6)	9 (3.2)
Hypothyroidism	22 (7.9)	1 (0.4)	5 (1.8)	0
Hyperthyroidism	20 (7.2)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Pneumonitis	18 (6.5)	7 (2.5)†	6 (2.1)	3 (1.1)†
Infusion reaction	8 (2.9)	4 (1.4)	6 (2.1)	1 (0.4)
Colitis	7 (2.5)	6 (2.2)	4 (1.4)	3 (1.1)
Hepatitis	5 (1.8)	5 (1.8)	0	0
Severe skin reaction	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypophysitis	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
Thyroiditis	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Nephritis	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)

\* The adverse events of interest are infusion reactions and events with an immune-related cause; they are considered regardless of whether the investigator attributed the event to a trial regimen or considered the event to be immune-related. The events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-combination group. In addition to the specific preferred terms that are listed, related terms were also included. The as-treated population included all patients who underwent randomization and received at least one dose of the assigned combination treatment.

† Data include 1 patient (0.4%) in each trial group who had grade 5 pneumonitis.

### 7.3 DYNAMED<sup>31</sup>

Los efectos adversos reportados por el uso de Pembrolizumab son:

#### Efectos adversos comunes

- Cardiovascular: Hipertensión (24% a 67%)
- Dermatológico: alopecia (34% a 61%), prurito (11% a 28%), erupción cutánea (1,4% a 52%)
- Metabólico endocrino: hipercolesterolemia (cáncer de pulmón de células no pequeñas, 20%), hiperglucemia (40% a 48%), hipertrigliceridemia (23% a 25%), hipoalbuminemia (32% a 34%), hiponatremia (10% a 38%) )
- Gastrointestinal: estreñimiento (12% a 42%), disminución del apetito (15% o más), diarrea (12% a 62%), náuseas (11% a 67%)
- Hepático: aumento de la fosfatasa alcalina (cáncer de pulmón de células no pequeñas, 26%), aumento del nivel sérico de aspartato aminotransferasa (20% a 24%)
- Musculoesquelético: artralgia (10% a 18%), trastorno del sistema musculoesquelético (53% a 58%), dolor musculoesquelético (16% a 32%)
- Neurológico: neuropatía (1% a 31%)
- Renal: proteinuria (29% a 30%)
- Respiratorio: tos (14% a 26%), disnea (10% a 23%)
- Otro: fatiga (20% a 70%)

<sup>31</sup> DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T918044, Pembrolizumab; [updated 2018 Dec 03, Accessed Enero 2022.]. Available from <https://www.dynamed.com/drug-monograph/pembrolizumab#GUID-B0DF7871-9B65-4EA6-A4F7-5BCFAA846917>

### Efectos adversos graves

- Cardiovascular: isquemia miocárdica (2%), miocarditis (0,5% a 1,4%), pericarditis (4%), disfunción ventricular derecha, vasculitis, vasculitis
- Dermatológico: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome mano-pie debido a terapia citotóxica (23% a 28%), síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Stevens Johnson Y superposición de necrólisis epidérmica tóxica, necrólisis epidérmica tóxica
- Metabólico endocrino: insuficiencia suprarrenal (0,8%), hipertiroidismo (3% a 10%), hipoparatiroidismo, hipofisitis (0,6%), hipotiroidismo (8% a 67%), tiroiditis (0,6% a 2%), diabetes mellitus tipo 1 (0,2%)
- Gastrointestinal: Colitis (1,7%), Duodenitis, Gastritis, Obstrucción gastrointestinal, Maligna, Perforación gastrointestinal, Hemorragia gastrointestinal inferior, Pancreatitis
- Hematológicos: Anemia, Grado 3 o 4 (2% a 8%), Anemia aplásica, Neutropenia febril (1,4%), Anemia hemolítica, Linfocitosis hemofagocítica, Púrpura trombocitopénica idiopática
- Hepático: hepatitis (0,7% a 2,9%), hepatotoxicidad (25% a 39%), enfermedad venooclusiva del hígado (9%)
- Inmunológico: anafilaxia, enfermedad de injerto contra huésped (26%), linfadenitis necrotizante histiocítica, reacción de hipersensibilidad (4,1%), sarcoidosis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, rechazo de órganos trasplantados, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
- Musculoesquelético: síndrome de Eaton-Lambert, miastenia gravis, miositis (1%), polimialgia reumática, polimiositis, rabdomiólisis
- Neurológico: estado de confusión (cáncer de cabeza y cuello, 2% o más), desmielinización de la médula espinal, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, meningitis, mielitis (0,5%), parálisis nerviosa
- Oftálmico: iritis, miastenia gravis, ocular, neuritis óptica, uveítis (hasta 1,4%), discapacidad visual
- Renal: lesión renal aguda (21%), nefritis, insuficiencia renal
- Respiratorio: derrame pleural (2% o más), neumonía (2% o más), neumonitis (2% a 11%), embolia pulmonar (2%), insuficiencia respiratoria (cáncer de cabeza y cuello, 2% o más)
- Otros: parada cardiorrespiratoria, trastorno caracterizado por fiebre, necesidad de esteroides, fiebre (10% a 28%), reacción a la infusión (0,2%), reacción a la infusión (0,2% a 9%), insuficiencia multiorgánica, sepsis (hasta 10%) ).

### 7.4 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)<sup>32</sup>

El CENAFyT a octubre del 2021, tiene registrado 45 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo pembrolizumab, siendo los más frecuentes progresión de neoplasia maligna, neumonitis, colitis, disnea, pirexia, muerte, fatiga hepatotoxicidad, hipertiroidismo, hipotiroidismo, error de medicación, erupción.

### 8. DATOS DE CONSUMO<sup>33</sup>

El INEN reportó que desde enero a Diciembre 2021 ha consumido 473 ampollas de Pembrolizumab 100mg/4mL.

<sup>32</sup> Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. ; [actualizado al 8 de noviembre de 2020, citado Noviembre 2020]. Disponible en <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

<sup>33</sup> Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (SISMED). DIGEMID. Reporte de consumo de Productos Farmacéuticos de las IPRESS públicas del Ministerio de Salud. Enero-Diciembre 2021.

## 9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis, se consideraron los costos de la adquisición de pembrolizumab efectuados por el INEN y publicados en el SEACE<sup>34</sup>, así como los costos de carboplatino y paclitaxel reportados por el INEN en el SISMED. La duración de tratamiento fue realizado en base a los 35 ciclos reportados en el estudio KEYNOTE - 407.

**Tabla Nº 4 Precio y costo de tratamiento de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y platino y sus comparadores en CPCNP no escamoso**

Medicamento	Dosis Diaria	Número de ciclos	Número de ampollas aprox.	Costo unitario S/.	Costo tratamiento S/.	
pembrolizumab 100mg/4mL Concentrado para solución para infusión	200 mg por vía intravenosa o  <b>2mg/kg*</b>  cada ciclo (cada 3 semanas)	35 ciclos <sup>35</sup>	70	9,004.74	<b>630,331</b>	
Carboplatino 150 mg inyectable 450 mg inyectable*	AUC 6 6mg/ml/min	4 ciclos	4 4	31.51 82.58	126.04 330.32	<b>1964.20</b>
Paclitaxel** 30 mg inyectable 100 mg inyectable 300 mg inyectable	200 mg/m <sup>2</sup>	4ciclos	4 4	55.80 73.16 303.80	292.64 1215.20	

Considerando a un Paciente de 65 años con un peso 70 kg, talla 165 cm (superficie corporal de 1.77 m<sup>2</sup>) y creatinina sérica 1.1 mg/dL se realizaron los cálculos para determinar las dosis de pembrolizumab, carboplatino y paclitaxel.

### Dosis de carboplatino

$$\text{GFR} = \text{Sexo} * ((140 - \text{Edad}) / (\text{Creatina sérica})) * (\text{Peso} / 72)$$
$$\text{GFR} = 1 * ((140-65)/1.1) * (70/72) = 66.3\text{mL/min}$$

$$\text{Dosis Carboplatino} = \text{Diana AUC} * (\text{GFR} + 25)$$
$$= 6\text{mg/mL/min} * (66.3\text{mL/min} + 25) = 547.7\text{mg}$$

### Dosis de paclitaxel

$$\text{Dosis de paclitaxel} = 200\text{mg} * 1.77\text{m}^2/\text{m}^2 = 354 \text{ mg}$$

El costo de pembrolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino ascendería a S/ 632,295.20 por paciente.

<sup>34</sup> SEACE. Contratación directa N° 040-2019-INEN

<sup>35</sup> (estudio Keynote-189)



## 10. RESUMEN

- El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En Perú representa la segunda causa de muerte por cáncer. Esta patología puede clasificarse en dos categorías principales: cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), este último grupo representa aproximadamente el 85% de los casos y, entre el 15 y el 25 % de esos cánceres tienen en la superficie de sus células a las proteínas del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1). Los tres principales tipos de CPCNP son el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. El CPCNP de tipo escamoso representa aproximadamente del 20 al 30 % de todos los cánceres de pulmón y se asocia con una sobrevida más corta que el CPCNP de tipo no escamoso.
- El tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón depende del tipo de células (células no pequeñas o células pequeñas), el estadio del tumor, las características moleculares y una evaluación del estado médico general del paciente. Los pacientes con CPCNP en estadio I, II o III generalmente se tratan con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia o un enfoque de modalidad combinada. La inmunoterapia puede ser parte de la estrategia de tratamiento para algunas personas con enfermedad en estadio III irresecable. La terapia sistémica generalmente está indicada para pacientes que presentan enfermedad avanzada, incluidos aquellos que presentan metástasis (estadio IV) o recurren después del tratamiento definitivo inicial.
- El objetivo en el manejo de pacientes con CPCNP avanzado es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, mientras se minimizan los efectos secundarios debido al tratamiento. El enfoque debe reconocer la intención paliativa del tratamiento. Los factores que influyen en la elección de la terapia inicial para el CPCNP avanzado incluyen:
  - La presencia de un alto nivel de expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1).
  - La presencia o ausencia de una mutación conductora para la que está disponible un inhibidor específico. El análisis del tumor primario o de una metástasis para EGFR y ALK está indicado para todos los pacientes cuyo tumor contiene un elemento de adenocarcinoma, independientemente de las características clínicas del tumor.
  - La extensión de la enfermedad, incluido el número y los sitios de metástasis, así como la presencia o ausencia de síntomas relacionados con un sitio específico de metástasis.
  - Histología escamosa versus no escamosa.
- Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.



- Pembrolizumab en combinación con paclitaxel y platino se encuentra aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP escamoso metastásico sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. En el Perú cuenta con un registro sanitario vigente.
- Pembrolizumab no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (niños y adultos). El Comité de Expertos de la OMS recomendó no incluir los inhibidores del punto de control inmunitario PD-1 / PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab) para el tratamiento del CPCNP localmente avanzado o metastásico sin mutaciones EGFR o ALK. El Comité consideró que estos medicamentos tenían una relación beneficio-riesgo favorable. Sin embargo, no se recomendó la inclusión en la lista porque, a los precios actuales, estos medicamentos son prohibitivamente caros en muchos entornos. El tema de los costos del tratamiento y el uso apropiado de estos medicamentos se complica aún más por la necesidad de pruebas de diagnóstico para identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse, las incertidumbres sobre la duración óptima del tratamiento, la carga significativa de enfermedad y la gran población de pacientes elegibles probablemente. El Comité consideró que las implicaciones financieras de listar los inhibidores de puntos de control inmunitarios PD-1 / PD-L1 para esta indicación darían lugar a gastos inestables para muchos pacientes y sistemas de salud.
- En los sumarios y las guías de práctica clínica se recomienda pembrolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP, de tipo escamoso, sin mutaciones positivas de EGFR o ALK, independiente de la expresión de PD-L1 y que son candidatos a inmunoterapia; estas recomendaciones se realizan en base al estudio Keynote 407. Asimismo, en el documento técnico elaborado por el INEN se recomienda pembrolizumab para la indicación solicitada.
- En el informe de ETS de NICE (UK, 2019) sobre el uso de Pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nabpaclitaxel en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso no tratado, el comité evaluador concluyó que Pembrolizumab está recomendada como una opción de tratamiento sólo si Pembrolizumab se suspende a los 2 años de tratamiento ininterrumpido, o antes si la enfermedad progresa; y, el fabricante proporciona el descuento acordado en el plan de acceso para pacientes.
- Con respecto a la eficacia y seguridad se encontraron 3 publicaciones que corresponde al ECA Keynote-407 que se resume a continuación:
  - El estudio de fase III Keynote-407 (**Paz-Ares et al; 2018**), corresponde a un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que comparó pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nabpaclitaxel frente a carboplatino y paclitaxel o nabpaclitaxel, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico.  
Al corte de datos (segundo análisis interino; 03 abril 2018).
    - La mediana de SG fue de 15,9 meses en el grupo de combinación con pembrolizumab y 11,3 meses en el brazo de combinación con placebo (HR 0,64; IC95%: 0,49 a 0,85); en el análisis de subgrupos el HR para la SG fue inferior a 1,00 en todos los subgrupos que se analizaron. Aunque los límites

superiores de los intervalos de confianza del 95 % cruzaron 1,00 para los pacientes  $\geq 65$  años (HR, 0,74; IC 95 %, 0,51 a 1,07) y aquellos con una puntuación de proporción tumoral PD-L1  $>50\%$  (las medianas de SG no se alcanzaron en ninguno de los dos brazos; HR =0,64; IC95%: 0,37 – 1,10). Por otro lado, las medianas de SG para TPS  $<1\%$  fue de 15,9 meses para el brazo con pembrolizumab y de 10,2 meses para el del placebo con una HR de 0,61 (95% IC: 0,38 – 0,98); para TPS =1-49% fueron de 14,0 y 11,6 meses respectivamente con un HR de 0,57 (95% IC: 0,36 – 0,90).

- La mediana de SLP fue de 6,4 meses en el grupo de combinación con pembrolizumab frente a 4,8 meses en el grupo de la combinación con placebo, con un HR de 0,56 (IC95%: 0,45 – 0,70;  $p < 0,001$ ). En el análisis de subgrupos, el HR para la SLP fue inferior a 1,00 en todos los subgrupos que se analizaron. La mediana de SLP entre pacientes con una puntuación de proporción tumoral de PD-L1 de  $<1\%$  en el grupo de combinación con pembrolizumab frente al grupo de combinación con placebo fue 6,3 meses frente 5,3 meses, respectivamente [HR 0,68; IC95 %, 0,47 a 0,98], entre aquellos con una puntuación de 1 a 49 %, 7,2 meses versus 5,2 meses [HR 0,56; IC 95 %, 0,39 a 0,80], y entre aquellos con una puntuación de  $\geq 50\%$ , 8,0 meses frente a 4,2 meses [HR 0,37; IC95 %, 0,24 a 0,58].
- Los eventos adversos (EA) por cualquier causa ocurrieron en el 98,2% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 97,9% de los pacientes en el grupo de la combinación con placebo. Los EA más frecuentes en los pacientes del brazo de combinación con pembrolizumab frente a la quimioterapia sola fueron: anemia (53,2% vs. 51,8%), alopecia (46,0% vs. 36,4%), neutropenia (37,8% vs. 32,9%), náuseas (35,6% vs. 32,1%), trombocitopenia (30,6 vs. 23,2) diarrea (29,9% vs. 23,2%), neuropatía periférica (20,5% vs. 16,1,9%), vómitos (16,2% vs. 11,8%), hipotiroidismo (7,9% vs. 1,8%), hipertiroidismo (7,2% vs. 0,7%), neutropenia febril (5,4% vs. 3,9%), neumonitis (5,4% vs. 1,4%), colitis (2,2% vs. 1,1%) y hepatitis autoinmune (1,8% vs. 0%). En ambos grupos, los EAs más comunes fueron anemia, alopecia y neutropenia. La toxicidad en los pacientes  $\geq 65$  años puede ser superior como ocurre en estudios previos, lo que también ocurre con la elección del taxano y por el tipo de región geográfica. Los datos de seguridad en pacientes  $> 75$  años se consideran limitados para sacar conclusiones de la tolerabilidad de la terapia combinada. Los eventos de grado  $\geq 3$  ocurrieron en un 69,8% y 68,2% de los pacientes respectivamente. El 13,3% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 6,4% de los pacientes en el grupo de la combinación con placebo discontinuaron todos los fármacos del estudio. Las tasas de abandono de pembrolizumab y de placebo fueron de 17,3% y 7,9% respectivamente. Los EAs que llevaron a la muerte del paciente ocurrieron en 8,3% en el brazo de la combinación con pembrolizumab y 6,4% en el brazo de la combinación con placebo. Los EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte según criterio del investigador fueron del 3,6% en el brazo combinado frente al 2,1% del grupo de la quimioterapia. Los EAs de grado  $\geq 3$  reportados en al menos el 10% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab o en el de placebo fueron anemia (15,5% y 20,4%) y neutropenia (22,7% y 24,6%). Los EAs de grado  $\geq 3$  que fueron más frecuentes en el grupo de la combinación con pembrolizumab que en el del placebo fueron neumonitis y hepatitis autoinmune. Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (iAEs) ocurrieron en 80 de los 278 pacientes (28,8%) en el grupo de la

combinación con pembrolizumab y en 24 de 280 pacientes (8,6%) en el grupo de combinación con placebo.

- En el análisis final del ensayo Keynote – 407 (**Paz-Ares et al; 2020**). La mediana de SG fue de 17,1 meses en el grupo de combinación con pembrolizumab y 11,6 meses en el brazo de combinación con placebo HR 0.71 (IC95%, 0.58-0.88). Un 49,1% de los pacientes del brazo control habían recibido una inmunoterapia en segunda línea (cruzamiento o crossover). En el análisis de subgrupos el HR para la SG en pacientes con PD-L1 TPS  $\geq$  1% fue HR 0.67 (IC95% 0.51-0.87), PD-L1 TPS < 1% fue HR 0.79 (IC95% 0.56-1.11) No significativo, PD-L1 TPS  $\geq$  50% fue HR 0.79 (IC95% 0.52-1.21) No significativo y en pacientes con PD-L1 TPS 1% - 49% fue HR 0.59 (IC95% 0.42-0.84). La mediana de SLP fue 8 meses en el brazo de la combinación con pembrolizumab y de 5.1 meses para el brazo de la combinación con placebo; HR (IC95% 0.47-0.69).

**Limitaciones del estudio KEYNOTE 407:** El sesgo del investigador y del encuestado aún puede haber existido, a pesar de un estudio doble ciego, ya que los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (AE) específicos comúnmente asociados con pembrolizumab pueden haber hecho que la asignación de tratamiento sea predecible. Esto puede haber influido en resultados como la SLP, específicamente en términos de retrasar o acelerar una exploración para confirmar la progresión de la enfermedad según el régimen de tratamiento sospechado. Se permitió el cruce del brazo de combinación con placebo a la monoterapia con pembrolizumab, lo que puede confundir los resultados del análisis de la SG. Dado que los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte a pesar de la posibilidad de confusión debido al cruce. Hubo una mayor proporción de pacientes con ECOG PS 1 y menos pacientes masculinos en el grupo de combinación de pembrolizumab en comparación con el grupo de combinación de placebo. La combinación de estos factores puede tener resultados sesgados a favor del grupo de combinación con placebo. La duración del seguimiento en Keynote 407 fue corta. Se requieren datos de SG, SLP a largo plazo para garantizar que los resultados observados en este estudio sean consistentes y se mantengan durante un período más largo. Además, existe la posibilidad de que se desarrollen EA tóxicos retardados relacionados con el sistema inmunitario con el tiempo con medicamentos como pembrolizumab, y la duración del ensayo fue inadecuada para capturar estos eventos. También se requieren datos de seguridad a largo plazo.

- **Mazieres J. et al. (2019)**, evaluaron los resultados informados por los pacientes (PROs) de KEYNOTE-407 que se evaluaron como criterios de valoración exploratorios preespecificados. Estos análisis evaluaron los cambios desde el inicio en el estado de salud global/calidad de vida (GHS/QoL) y el tiempo hasta el deterioro de los síntomas del cáncer de pulmón.
  - La puntuación GHS/QoL mejoró para el grupo de combinación de pembrolizumab desde el inicio hasta la semana 9 y 18 y se deterioró en el grupo de combinación con placebo. Las diferencias entre grupos mejoraron para el grupo de combinación de pembrolizumab. Sin embargo, según las pautas basadas en la evidencia, la relevancia clínica de este hallazgo es pequeña. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el deterioro de la tos,

el dolor torácico o la disnea en ninguno de los grupos (HR, 0,79; IC95 %, 0,58 a 1,06]; p nominal = 0,125).

- La principal limitación de este estudio fue el corto período de seguimiento (7.8 meses) en la evaluación de los PRO. El seguimiento limitado se basó, en parte, en la revelación del estudio en el segundo análisis intermedio (siguiendo la recomendación de la junta de supervisión y seguridad de datos externos). Otra limitación fue la disminución de las tasas de finalización de PRO con el aumento del seguimiento y la diferencia moderada en las tasas de finalización entre los grupos debido a la progresión de la enfermedad en el grupo de combinación con placebo. Además, las puntuaciones de cambio de PRO informadas aquí pueden no ser generalizables a poblaciones con diferentes valores PRO de referencia.
- El INEN, desde enero a Diciembre 2021, reportó un consumo de 473 ampollas de Pembrolizumab 100mg/4mL
- El costo de pembrolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino ascendería a S/ 632,295.20 por paciente.

## 11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Pembrolizumab 100mg/4mL concentrado para solución para perfusión en combinación con paclitaxel y platino para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico y de tipo escamoso en adultos sin tratamiento previo, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independientemente de la expresión del marcador PD-L1, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** pembrolizumab en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



## ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

### SUMARIOS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Dynamed	“Non-small cell lung cancer”	01
UpToDate		02
Best Practice		01

### GUIAS DE PRACTICA CLINICA

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
American Society of Clinical Oncology (ASCO), Estados Unidos	“Non-small cell lung cancer”	01
European Society for Medical Oncology (ESMO)		01
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido		01
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)		01

### EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino	“Pembrolizumab”	01



Comisión Nacional de Evaluaciones de tecnologías de salud (CONETEC)		0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, Perú		0

### ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMATICAS/METAANALISIS

Teniendo en consideración la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, incluyendo Pembrolizumab como intervención, y cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo de escamoso para definir la población, tanto descriptor en salud como término libre. No se especificó el comparador con la finalidad de hacer la búsqueda más sensible. Finalmente, consideramos como filtro revisión sistemática/metaanálisis y tipo de estudio. A continuación, detallamos la estrategia de búsqueda realizada hasta enero 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>MEDLINE PUBMED</b>	<p><b>Árbol de búsqueda</b>  <b>Resultados</b></p> <p>("carcinoma, non-small cell lung"[MeSH Terms] OR "NSCLC " OR "Non-Small-Cell Lung Cancer" ) AND ("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR squamous) AND ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" OR "anti-PDL1"[All Fields] OR "Keytruda"[All Fields] OR "SCH-900475"[All Fields] OR "MK-3475"[All Fields]) AND First line</p> <p><b>Fecha de búsqueda:</b> Sin restricciones                      Resultados:102</p> <p><i>Filters applied:</i>                      Meta-Analysis, Systematic Review: 15                      Randomized Controlled Trial.: 12</p>	<b>3 ECA</b>