



SISALRIL
**Superintendencia de Salud
y Riesgos Laborales**

Evaluación de Tecnologías Sanitarias:

**Pembrolizumab para el tratamiento de
Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas
Metastásico sin terapia previa**

Octubre 2023

Siglas y abreviaturas

ACCP	American College of Chest Physicians
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CI	Intervalo de Confianza
CNSS	Consejo Nacional de la Seguridad Social
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CPCNP	Cáncer Pulmón a Células No Pequeñas
DIGEMAPS	Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios
EA	Efectos adversos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Evidence
Non SCC	Nonsquamous Cell Carcinoma
OMS	Organización Mundial de la Salud

OPS	Organización Panamericana de la Salud
ORR	Overall Response Rate
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PDSS	Plan De Servicios Salud
QALY	Quality-adjusted life year
RICF	Razón incremental de costo efectividad
SDSS	Sistema Dominicano de Seguridad Social
SFS	Seguro Familiar de Salud
SG	Sobrevida Global
SISALRIL	Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TPS	Tumour Proportion Score
TRG	Tasa de Respuesta General
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice Data Base

Resumen Ejecutivo

El Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) es el tipo de cáncer de pulmón más común. Este tipo de cáncer de pulmón, generalmente crece y se disemina más lentamente que el cáncer pulmonar de células pequeñas. La mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican a pacientes a de 65 años o más; un número muy pequeño de personas diagnosticadas con CPCNP tienen menos de 45 años (American Cancer Society). El cáncer de pulmón es una enfermedad prevalente dentro de la población dominicana, siendo el sexto tipo de cáncer con más casos registrados, para el 2019 y 2020, según los datos de la Liga Dominicana Contra el Cáncer. La Organización Mundial de la Salud, estimó que para el año 2020 la República Dominicana poseía una tasa de incidencia de cáncer de pulmón de 14.7 y una tasa de mortalidad de 13.6.

Pembrolizumab es un medicamento que se une a la proteína programmed death receptor-1 (PD-1) para ayudar a las células inmunitarias a destruir más células cancerosas, y se encuentra aprobado para el tratamiento de diferentes tipos diferentes de cáncer. En este orden, el objetivo del presente informe es evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento de la población adulta con Cáncer Pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP) metastásico como primera línea de tratamiento, a fin de emitir una conclusión técnica respecto a su uso en el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS), mediante la identificación de los resultados clínicos, recomendaciones de las guías de práctica clínica y conclusiones de la agencia de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS).

Con la finalidad de efectuar el objetivo de este informe, se realizó una búsqueda de evidencia científica en las bases de datos de BRISA, PUBMED, Clinical Trials y TRIPDATABASE, a fin de responder la pregunta de investigación (PICO). Adicional a esto se realizaron búsquedas en la FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, NICE, CADTH, SMC y HAS.

Como resultado de la investigación, se obtuvieron dos ensayos clínicos aleatorizados, evaluándose la calidad de la evidencia mediante cada desenlace, a través de la herramienta GRADE. En el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con expresión PD-L1 $\geq 50\%$, sin presencia de mutaciones EGFR y ALK, pembrolizumab en monoterapia demostró mejoras significativas en los desenlaces de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y la tasa de respuesta general, con una calidad de la evidencia alta. Los efectos adversos de grado 3 o mayores fueron menos frecuentes con pembrolizumab frente a quimioterapia. Las agencias financiadoras y las guías de práctica clínica recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes CPCNP de expresión PD-L1 $\geq 50\%$, sin mutaciones EGFR y ALK, recomendando dichas agencias que se realicen acuerdos de precio que mejoren las costo-efectividad. En cuanto las evaluaciones económicas revisadas, en Estados Unidos y Francia, sugirió que pembrolizumab es costo-efectivo; en cambio, en China y Chile no resultó costo-efectivo. Finalmente, el costo de un año de tratamiento de pembrolizumab para adultos con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en la República Dominicana supera 2 PIB per cápita;

1. Información Preliminar

1.1. Título de la evaluación

Pembrolizumab para el tratamiento de Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas metastásico sin terapia previo.

- Fecha de primera publicación: octubre de 2023
- Fecha de última actualización: octubre de 2023

1.2. Grupo desarrollador

Autores:

- Yasmiry Mejía
- Ángel Martínez

Supervisión:

- Madeline Martínez

Revisión de contenido:

- Yesenia Díaz
- Erika Sánchez

1.3. Fuentes de financiación

El presente documento fue desarrollado mediante recursos de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales, en la Dirección de Estudios Técnicos.

1.4. Declaración de conflictos de interés

No se presentaron conflictos de interés.

1.5. Declaración de independencia editorial

La ejecución y resultados de esta evaluación se elaboraron de forma independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

1.6. Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual de este documento son de propiedad de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). En vista de esto, cualquier modificación, copia, reproducción, transmisión, divulgación, publicación de similares, constituirá una violación a la normativa de los derechos de autor.

1.7. Descargo de responsabilidad

El informe final de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) deberá seguir el proceso interno establecido por la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL) en la verificación y análisis de resultados emitidos, a fin de evaluar la viabilidad y pertinencia técnica para la

construcción de las propuestas técnicas que pudieran ser remitidas al Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS).

El informe final de ETS no implica la obligatoriedad de construcción y remisión de propuesta técnica para ser remitida al CNSS.

1.8. Citación

Mejía, Y., Martínez, A. & Martínez, M. Pembrolizumab para el tratamiento de Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas Metastásico sin terapia previo. Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). 2023.

1.9. Correspondencia

- Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL)
- Av. 27 de febrero #261, Ensanche Piantini, Edificio SISALRIL.
- Código postal 10561
- Santo Domingo, D. N. República Dominicana.
- www.sisalril.gob.do
- evaluacion.ts@sisalril.gob.do

Índice de contenido

Siglas y abreviaturas	10
Resumen Ejecutivo.....	12
1. Información Preliminar	13
1.1. Título de la evaluación.....	13
1.2. Grupo desarrollador	13
1.3. Fuentes de financiación.....	13
1.4. Declaración de conflictos de interés	13
1.5. Declaración de independencia editorial	13
1.6. Derechos de autor.....	13
1.7. Descargo de responsabilidad	13
1.8. Citación	14
1.9. Correspondencia	14
Índice de contenido	15
Índice de tablas.....	16
Introducción.....	17
2. Objetivo y alcance de la evaluación	18
3. Descripción del problema de salud.....	18
4. Descripción de la tecnología	18
5. Metodología.....	19
5.1. Pregunta de investigación.....	19
5.2. Pregunta de cobertura.....	19
5.3. Criterios de elegibilidad	19
5.4. Criterios de búsqueda	20
5.5. Calidad de la evidencia.....	21
6. Resultados.....	21
6.1. Estudio Clínicos: eficacia y seguridad	21
6.2. Conclusiones de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y costo de la tecnología... 23	
6.3. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica	25
6.4. Conclusiones de agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	26
7. Conclusiones	28
8. Referencias bibliográficas.....	29
9. Anexos.....	32

Índice de tablas

Tabla 1: Componentes de la pregunta PICO 19

Tabla 2: Descripción de los Ensayos Clínicos 21

Tabla 3. Resumen de conclusiones y recomendaciones de cobertura de Pembrolizumab 27

Introducción

El Cáncer De Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) es un tipo de cáncer de pulmón en el que se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos del pulmón. Esta enfermedad generalmente crece y se disemina más lentamente que el cáncer pulmonar de células pequeñas. Entre las principales causas de CPCNP está el tabaquismo, la exposición constante a altos niveles de contaminación del aire, beber agua que contenga altos niveles de arsénico y trabajar con o vivir cerca de químicos o materiales cancerígenos. Los síntomas de esta enfermedad van desde dolor torácico, tos que no desaparece, tos con sangre, fatiga, pérdida del apetito, pérdida de peso involuntaria, dificultad para respirar, sibilancias, dolor cuando se disemina a otras áreas del cuerpo, hasta dificultad para tragar (1). El diagnóstico y estadificación de CPCNP requiere de varias pruebas y procedimientos diagnósticos que examinan los pulmones.

En la República Dominicana el cáncer de pulmón es una enfermedad prevalente, la organización mundial de la salud estima que la tasa de incidencia de cáncer de pulmón es de 14.7 y la tasa de mortalidad es de 13.6 en el año 2020 (2). Así mismo, según los datos de la Liga Dominicana Contra el Cáncer el cáncer de pulmón es el sexto tipo de cáncer con más casos registrados, para el 2019 y 2020 (1). En el Seguro Familiar de Salud, para el 2019, se registraron 120 afiliados diagnosticados con cáncer de pulmón a Células No Pequeñas, según datos de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína PD-1 para ayudar a las células inmunitarias a destruir más células cancerosas, y que se usa para el tratamiento de muchos tipos diferentes de cáncer (3), se utiliza solo o en combinación con otros medicamentos de quimioterapia. En este sentido, este informe se propone evaluar la utilización de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con Cáncer De Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) metastásico sin tratamiento previo en base a la evidencia científica disponible de seguridad y eficacia de la tecnología, para emitir una conclusión técnica respecto a su uso en el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS), con el objetivo de fortalecer el contenido del Plan de Servicios de Salud (PDSS), en beneficio de la población afiliada al Seguro Familiar de Salud (SFS).

2. Objetivo y alcance de la evaluación

El objetivo de este documento es evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento de la población adulta con Cáncer Pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico como primera línea de tratamiento, a fin de emitir una conclusión técnica tras la identificación de los resultados clínicos, recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica y conclusiones de la agencia de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias.

3. Descripción del problema de salud

El cáncer de pulmón es un cáncer que se forma en los tejidos del pulmón, generalmente en las células que recubren los conductos de aire (2). El Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) es el tipo de cáncer de pulmón más común. Generalmente, crece y se disemina más lentamente que el cáncer pulmonar de células pequeñas (1). Las principales causas de CPCNP es tabaquismo, la exposición constante a altos niveles de contaminación del aire, tomar agua que contenga altos niveles de arsénico, puede incrementar el riesgo de cáncer pulmonar, así como trabajar con o vivir cerca de químicos o materiales cancerígenos. Los síntomas de esta enfermedad van desde dolor torácico, tos que no desaparece, tos con sangre, fatiga, pérdida del apetito, pérdida de peso involuntaria, dificultad para respirar, sibilancias, dolor cuando se disemina a otras áreas del cuerpo, hasta dificultad para tragar (1). En un alto porcentaje los casos de cáncer de pulmón se diagnostican a pacientes a de 65 años o más (3). El diagnóstico y estadificación de CPCNP requiere de varias pruebas y procedimientos diagnósticos.

El cáncer de pulmón es una enfermedad prevalente dentro de la población dominicana, siendo el sexto tipo de cáncer con más casos registrados, para el 2019 y 2020, según los datos de la Liga Dominicana Contra el Cáncer (4). Datos del observatorio de cáncer de la organización Mundial de la Salud, estima que la República Dominicana posee una tasa de incidencia de cáncer de pulmón de 14.7 y una tasa de mortalidad de 13.6 en el año 2020 (5). En el Seguro Familiar de Salud se registraron 120 afiliados diagnosticados con Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas¹ (CPCNP) en el 2019.

4. Descripción de la tecnología

Pembrolizumab es un medicamento que se une a la proteína programmed death receptor-1 (PD-1) para ayudar a las células inmunitarias a destruir más células cancerosas, y que se usa para el tratamiento de muchos tipos diferentes de cáncer. Entre ellos, los cánceres que expresan la proteína PD-L1, que tienen ciertas mutaciones (cambios) en los genes que participan en la reparación del ADN o que tienen muchas mutaciones en el tumor. (6). La presentación de la inyección de pembrolizumab es en forma de polvo para mezclarse con líquido, y un médico o enfermero debe administrarla de forma intravenosa (en una vena) durante 30 minutos en un hospital o centro médico. Usualmente, la dosis inyectada de 200 mg una vez cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas por el tiempo que el médico recomiende que reciba el tratamiento (7). Se debe discontinuar el tratamiento para esta tecnología cuando se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 24 meses (8).

¹ Valor obtenido mediante estimaciones con datos de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL).

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de Pembrolizumab (Keytruda) 100 mg/4 MI, intravenosa, caja cartón conteniendo de un vial, con registro sanitaria no. 2016-1770, de acuerdo a los registros de Ministerio, las aprobaciones de uso son: 1. melanoma que se diseminó o no se puede extirpar (melanoma avanzado), 2. cáncer de pulmón de células no pequeñas, 3. linfoma de Hodgkin y 4. cáncer de vejiga. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología el 2015, en pacientes adultos con cáncer de pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP), teniendo actualmente aprobación para otras indicaciones médicas de manera adicional (10). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en 2017, como primera línea de tratamiento para pacientes adultos con CPCNP metastásico (11).

5. Metodología

5.1. Pregunta de investigación

¿Pembrolizumab en monoterapia es más efectivo y seguro que quimioterapia en el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer Pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP) Metastásico sin terapia previa?

Tabla 1: Componentes de la pregunta PICO

Componentes	Descripción
Población	Población adulta con Cáncer Pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP) Metastásico sin tratamiento previo
Intervención	Pembrolizumab en monoterapia
Comparador	Quimioterapia
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, otros. • Seguridad: efectos adversos, otros.
Diseño de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones Sistemáticas • Ensayos Clínicos

Fuente: elaboración propia.

5.2. Pregunta de cobertura

¿Se debería financiar el uso de pembrolizumab en monoterapia en el Seguro Familiar de Salud (SFS) en pacientes adultos con Cáncer Pulmón a Células No Pequeñas (CPCNP) Metastásico sin terapia previa?

5.3. Criterios de elegibilidad

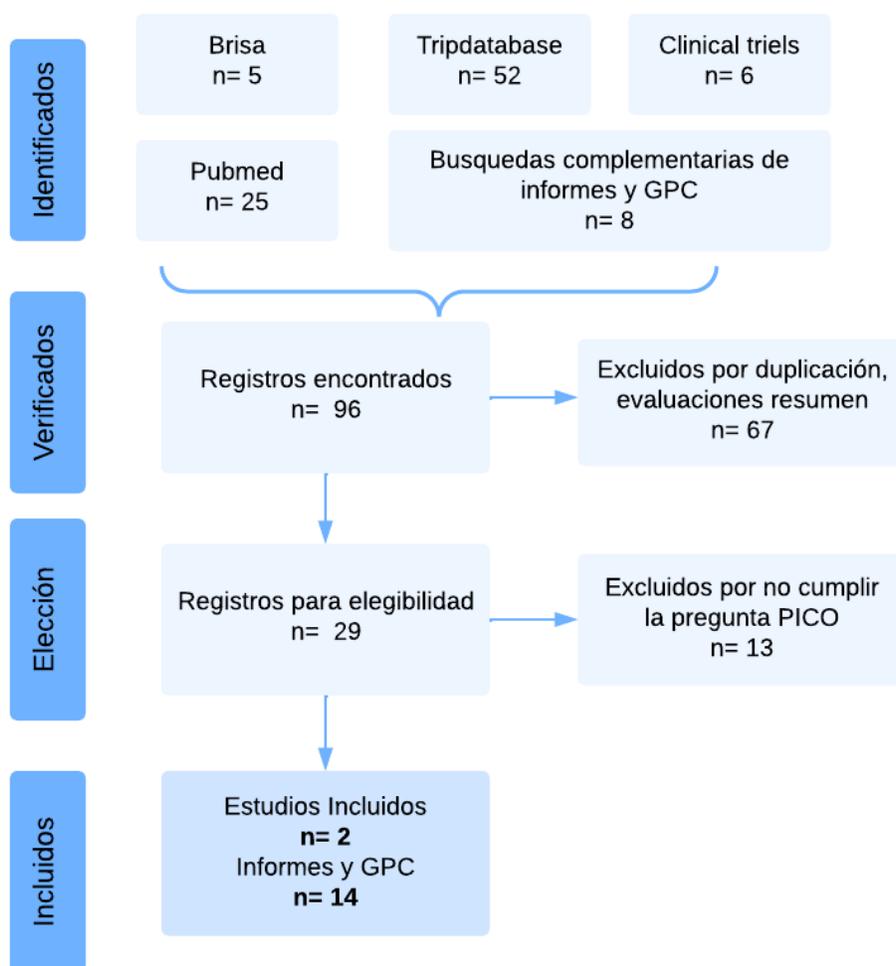
El criterio de elegibilidad considera la pregunta PICO planteada, sumado a describir las recomendaciones de guías de práctica clínica, así como la evidencia de ensayos clínicos

aleatorizados (ECAs) principalmente, y en caso de ausencia de ECAs, se buscará estudios observacionales como estudios de cohorte. Se priorizará la selección por nivel de calidad de la pirámide de evidencia. Asimismo, todas las evidencias deben contar con no más de 10 años de antigüedad para estos fines.

5.4. Criterios de búsqueda

En este informe se realizó una búsqueda de evidencia priorizando la selección de Revisiones Sistemáticas (RS), Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), Guías de Práctica Clínica (GPC) y recomendaciones de agencias de ETS. En este sentido, en la base de datos de Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Clinical Trials y PUBMED. Así mismo se realizaron búsquedas en sitios web de agencias comercializadoras como FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, NICE, CADTH, SMC y HAS.

Figura 1. Flujograma de resultados de búsqueda de literatura



Fuentes: elaboración propia.

5.5. Calidad de la evidencia

La evaluación de calidad de la evidencia presentada en este informe se realizó con la metodología de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que permite valorar la evidencia, mediante un proceso transparente y estructurado, para exponer los resúmenes de la evidencia seleccionada². La herramienta de GRADE está disponible en: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>

6. Resultados

En esta sección se describen los resultados de la búsqueda de evidencia y mostrando los hallazgos de la evidencia científica disponible. En este informe se incluirán dos Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), tres Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) y tres análisis de costo-efectividad.

6.1. Estudio Clínicos: eficacia y seguridad

Tabla 2: Descripción de los Ensayos Clínicos

Estudio	Características del estudios (Diseño, Población)	Intervención y Comparador	Puntos evaluados (Primario y Secundario)
Reck M. y otros. 2016 (12)	ECA fase III N=305 Pacientes adultos con CPCNP avanzado con expresión tumoral PD-L1 \geq 50% y ausencia de mutación en los genes EGFR y ALK Asignación 1:1 Pembrolizumab = 154 Quimioterapia = 151	I: Pembrolizumab (200 mg, cada 3 semanas) C: Quimioterapia (4 a 6 ciclos de quimioterapia)	Primario: Sobrevida Libre de Progresión. Secundario: sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, entre otros.

² Evaluación de calidad disponible en el anexo 1.

Mok, T. y otros. 2019 (13)	<p>ECA fase III N=1274</p> <p>Pacientes adultos con CPCNP avanzado o metastásico sin tratamiento previo, con expresión tumoral PD-L1 ≥ 50% y ausencia de mutación en los genes EGFR y ALK</p> <p>Asignación 1:1 Pembrolizumab = 637 Quimioterapia = 637</p>	<p>I: Pembrolizumab (200 mg, cada 3 semanas)</p> <p>C: Quimioterapia (5 a 6 ciclos de quimioterapia, cada 3 semanas)</p>	<p>Primario: Sobrevida Global.</p> <p>Secundario: sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, entre otros.</p>
----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente: elaboración propia.

Reck M. y otros, publicó en 2016 un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) de fase III, denominado KEYNOTE-024 (NCT02142738), de etiqueta abierta, que incluyó 305 pacientes adultos con CPCNP avanzado con expresión PD-L1 en al menos el 50% de las células del tumor y ausencia de mutación en los genes EGFR y ALK, divididos en 154 paciente a recibir 35 ciclos de pembrolizumab (200 mg, cada 3 semanas) y 151 pacientes a recibir 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino (con gemcitabina, pemetrexed o paclitaxel asociada a platino). El objetivo principal del ECA fue evaluar la sobrevida libre de progresión, definida como el tiempo desde aleatorización a la muerte por cualquier causa. El objetivo secundario del estudio fue evaluar la seguridad y tolerancia de pembrolizumab, sobrevida global y tasa de respuesta objetiva. La duración media de seguimiento fue de 11.2 meses (rango 6.3 a 19.7). La duración media de tratamiento fue de 7 meses (rango de 1 día a 18.7 meses) en el grupo de pembrolizumab y 3.5 (rango de 1 día a 16.8 meses) con quimioterapia. Dentro de los resultados obtenidos, la sobrevida libre de progresión en 6 meses fue de 62.1% (95% CI, 53.8 a 69.4) con pembrolizumab y de 50.3% (95% CI, 5.8 a 69.4) con quimioterapia, siendo significativamente mayor SLP en el grupo de pembrolizumab (HR 0.50; 95% CI, 0.37 a 0.68; P<0.001). La media de sobrevida global no fue alcanzada; en 6 meses la SG del grupo pembrolizumab fue de 80.2% (95% CI, 72.9 a 85.7) y en el grupo de quimioterapia fue de 72.4% (95% CI, 64.5 a 78.9), siendo significativamente mayor en el grupo de Pembrolizumab (HR 0.60; 95% CI, 0.41 a 0.89; P=0.005). La tasa de respuesta objetiva fue de 44.8% (95% CI, 36.8 a 53.0) con pembrolizumab vs 27.8% (95% CI, 20.8 a 35.7) con quimioterapia. En cuanto a los efectos adversos, el 73.6% del grupo pembrolizumab experimento EA relacionados con el tratamiento, mientras que la ocurrencia de EA en el grupo quimioterapia fue de 90%. Los EA de grado ≥ 3 ocurrieron el doble en el grupo quimioterapia, que en el grupo pembrolizumab, siendo 53.3% VS 26.6%, respectivamente. La discontinuación del tratamiento debido a EA se dio en un 7.1% de los pacientes tratados con pembrolizumab y en un 10.7% en los tratados con quimioterapia. Los EA que llevaron a la muerte ocurrieron en 1 paciente tratado con pembrolizumab y 3 pacientes con quimioterapia (12).

Mok, T. y otros, publicaron en 2019 un ECA fase III, denominado KEYTONE-042 (NCT02220894), de etiqueta abierta, que incluyó 1274 pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico sin tratamiento previo, sin mutación EGFR y ALK, ECOG de 0 o 1, PD-L1 y proporción tumoral de ≥1%. Los pacientes fueron divididos en 637 con

pembrolizumab 200 mg por 35 ciclos y 637 con quimioterapia (paclitaxel o penetrexed asociada a platino) 5 a 6 ciclos, administradas intravenosa cada 3 semanas. El objetivo principal del estudio fue evaluar la Sobrevida Global (SG) en pacientes con expresión tumoral PD-L1 de 50% o mayor, 20% o mayor y 1% o mayor; definiendo SG como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. En los objetivos secundarios se evaluó sobrevida libre de progresión y la respuesta objetiva en las poblaciones mencionadas. La media de seguimiento fue de 12.8 meses (rango, 6.0-20.0). La sobrevida global fue significativamente diferente en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$; la duración media de SG fue de 20.0 meses (95% CI, 15.4 - 24.9) en el grupo Pembrolizumab y 12.2 meses (10.4 - 14.2) en el grupo quimioterapia (HR 0.69, CI 95%, 0.56-0.85, $p=0.0003$). La media de sobrevida global en la población de TPS $\geq 20\%$ del grupo pembrolizumab fue de 17.7 meses (95% CI, 15.3-22.1) comparado con 13.0 meses (11.6-15.3) en el grupo quimioterapia (HR 0.77, CI 95%, 0.64-0.92, $p=0.0020$). En la población $\geq 1\%$, la media de SG fue de 16.1 meses (95% CI 13.9-19.7) en el grupo pembrolizumab vs 12.1 meses (11.3-13.3) en el grupo quimioterapia (HR 0.81, CI 95%, 0.71-0.93, $p=0.0018$). El porcentaje estimado de pacientes vivos a los 24 meses en el grupo pembrolizumab y el grupo de quimioterapia fueron de 45% y 30%, respectivamente; en la población Tumour Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$; de 41% y 30% en la población TPS $\geq 20\%$; 39% y 28% en la población TPS $\geq 1\%$. La media de sobrevida libre de progresión en la población de TPS $\geq 50\%$ fue de 7.1 meses (95% CI 5.9-9.0) en el grupo pembrolizumab y 6.4 (6.1-6.9) meses en el grupo quimioterapia (HR 0.81, CI 95%, 0.67-0.99, $p=0.0170$), en la población de TPS $\geq 20\%$ de 6.2 meses (95% CI 5.1-7.8) en el grupo pembrolizumab y 6.6 (6.2-7.3) meses en el grupo quimioterapia (HR 0.94, CI 95%, 0.80-1.11) y la población de TPS $\geq 1\%$ de 5.4 meses (95% CI 4.3-6.2) en el grupo pembrolizumab y 6.5 (6.3-7.0) meses en el grupo quimioterapia (HR 1.07, CI 95%, 0.94-1.21). La respuesta objetiva de la población TPS $\geq 50\%$ fue de 118 (39%, 95% CI 34-35) de 299 pacientes en el grupo pembrolizumab y 96 (32%, 27-38) de 300 pacientes en el grupo quimioterapia, en la población TPS $\geq 20\%$ fue de 138 (33%, 29-38) de 413 pacientes en el grupo pembrolizumab y 117 (29%, 25-34) de 405 pacientes en el grupo quimioterapia y en la población TPS $\geq 1\%$ fue de 174 (27%, 24-31) de 637 pacientes en el grupo pembrolizumab y 169 (27%, 23-30) de 637 pacientes en el grupo quimioterapia. Los efectos adversos de grado 3 o mayores se presentaron en 113 (18 %) de 636 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 252 (41%) de 615 pacientes en grupo quimioterapia. Los efectos adversos que llevaron a la muerte a los pacientes del grupo pembrolizumab y quimioterapia fueron 13 (2%) y 14 (2%), respectivamente y tratamiento discontinuación en 57 (9%) y 58 (9%), respectivamente (13).

6.2. Conclusiones de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y costo de la tecnología

En la República Dominicana, el precio de venta al consumidor final de pembrolizumab de 100 mg/4 ml es de RD\$ 299,070.08 pesos dominicanos (marzo 2023), equivalentes a US\$5,462.47 dólares³. El costo de un ciclo de tratamiento (un mes) es de RD\$598,140.16, representando esto en dólares US\$10,924.94, siendo la dosis recomendada de 200 mg cada 21 días. El costo anual de utilización asciende a RD\$7,177, 681.92, considerando una utilización anual de 24 viales de Keytruda de 100 mg/4 ml, estando este costo por encima de 2 PIB per cápita⁴. Estos

³ Tasa de cambio de RD\$54.75 pesos dominicanos a UD\$1 dólares (27 de marzo de 2023).

⁴ PIB per cápita en República Dominicana (2022) RD\$ 589,399.4 equivalente a US\$ 10,732.9

costos son estimados considerando el precio de venta al consumidor final (precio de venta en farmacia), sin embargo, estos costos pueden variar dependiendo el vendedor.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, publicó en septiembre de 2018 una ETS, titulada “Pembrolizumab en cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico”, en la que se evaluó la evidencia disponible sobre eficacia, seguridad y aspectos de políticas de cobertura del uso de esta tecnología. En esta ETS se concluyó, mediante una calidad de evidencia alta, que pembrolizumab utilizado en primera línea de tratamiento en monoterapia incrementa la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva, respecto a la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico que presentan un nivel de expresión PD-L1 mayor o igual al 50%. Por otra parte, las evaluaciones económicas consideradas en esta ETS exponen que el precio de venta de pembrolizumab no fue considerado costo-efectivo o presenta un alto impacto presupuestario y la cobertura de esta tecnología solo fue contemplada al reducirse el costo de adquisición que garantizó la costo-efectividad en el contexto evaluado. En Argentina el precio de venta de la tecnología que contiene 100 mg es de ARS\$184,451.06, equivalente a US\$4,816 (a diciembre de 2018); y un de tratamiento de 24 meses asciende a ARS\$11,804,864, equivalente a US\$308,211 (en diciembre de 2018) (14).

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, realizó una ETS, publicada en 2019, de “Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (irreseccable o metastásico) sin tratamiento previo”, en la que se evaluó la efectividad, seguridad de la tecnología y la conveniencia de la cobertura, contemplado el impacto presupuestario que podría conllevar. En este informe se concluyó que pembrolizumab podría ser una tecnología que ofrezca mejoría según la evidencia disponible de moderada calidad, estando el mayor beneficio en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$. La Comisión recomienda que la incorporación de cobertura de esta tecnología no sea obligatoria en las condiciones actuales, un acceso oportuno de los test diagnósticos, un adecuado registro de los pacientes para medir los resultados del tratamiento y realizar una adecuada negociación de precios para disminuir sustancialmente el precio de la tecnología (15).

El Ministerio de Salud de Chile publicó en 2017, un informe de evaluación científica basado en la evidencia disponible de cáncer de pulmón de células no pequeñas para la tecnología sanitaria pembrolizumab, donde se concluyó que pembrolizumab disminuye la mortalidad y los efectos adversos en comparación con quimioterapia en primera línea de tratamiento. Además, se determinó que el tratamiento con pembrolizumab es costoso y se asocia a una ganancia mayor de años de vida ajustados por calidad de 0.36 AVAC, en comparación con el tratamiento estándar, teniendo una razón incremental de costo-efectividad mayor al sugerido para Chile de 1 PIB per cápita. El impacto presupuestal para el primer año de cobertura financiera de pembrolizumab en primera línea de tratamiento fue de MM\$ 12,844 (16).

She, L. y otros, publicaron en 2019 un análisis de costo-efectividad de pembrolizumab versus quimioterapia en primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico con PD-L1 con expresión tumoral mayor o igual a 1%, desde la perspectiva de Estados Unidos (17). Los autores concluyeron que pembrolizumab como monoterapia para pacientes con CPCNP es costo-efectivo solo para pacientes con expresión tumoral $\geq 50\%$, con una ratio de costo-efectividad de US\$136,228.82 por QALY. Mientras que los pacientes con expresión tumoral $\geq 1\%$ y $\geq 20\%$ no resultó costo-efectivo, con un ICER de US\$179,530.17 y US\$160,625.98 por QALY, respectivamente, utilizando un umbral de US\$150,000.00 por QALY.

Zhou, K; Jiang, C; & Li, Q. publicaron un análisis de costo-efectividad de pembrolizumab vs quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células no pequeñas avanzado o metastásico con PD-L1 expresión tumoral $\geq 1\%$, desde la perspectiva de los consumidores de China (18). En los resultados se obtuvo que en pacientes CPCNP con PD-L1 expresión tumoral $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ y $\geq 1\%$, pembrolizumab resulta no costo efectivo, obteniendo un ICER de US\$36,493, US\$42,311 y US\$39,404 por QALY, respectivamente, utilizando un umbral de costo efectividad de US\$26,508/QALY.

Chouaid, C. y otros, publicaron en 2018 un análisis de costo-efectividad de pembrolizumab versus cuidado estándar de quimioterapia en primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico escamoso y no escamoso con PD-L1 positivo ($\geq 50\%$) en Francia (19). En este análisis, se concluyó que pembrolizumab versus tratamiento estándar de quimioterapia en pacientes con CPCNP de células escamosas es costo-efectivo, obteniendo un ICER de EU\$84,097 por QALY. Así mismo, pembrolizumab versus quimioterapia a base de platino con paclitaxel plus bevacizumab en pacientes con CPCNP de células no escamosas es costo-efectivo, siendo el ICER de EU\$78,729 por QALY, utilizando un umbral de costo-efectividad de EU\$100,000 por QALY.

6.3. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica

En esta sección se presentan las recomendaciones de Guías de Práctica Clínica de diferentes organismos e instituciones, detallando el uso y el grado de recomendación dado para pembrolizumab para en cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico.

- La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) recomienda el uso de pembrolizumab en primera línea de tratamiento de CPCNP avanzado o metastásico, adenocarcinoma y/o carcinomas de células escamosas, PD-L1 $\geq 50\%$ como terapia preferida de categoría 1. Por el contrario, en adenocarcinoma y/o carcinomas de células escamosas, PD-L1 $\geq 1-49\%$, el NCCN recomienda pembrolizumab en categoría 2B, especificando su uso en circunstancias específicas (cuando sea contraindicado pembrolizumab en combinación con quimioterapia, se puede considerar pembrolizumab monoterapia en PD-L1 1%-49%) (20).
- La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society for Medical Oncology) recomienda el uso de pembrolizumab monoterapia en primera línea de tratamiento en CPCNP con escala de estado funcional (ECOG) 0-1, expresión PD-L1 $\geq 50\%$ y sin presencia de mutaciones EGFR/ALK, con grado de recomendación 1A (21).
- La guía de la Sociedad de Oncología Clínica de los Estados Unidos (ASCO, American Society of Clinical Oncology) recomienda el uso de pembrolizumab en pacientes con CPCNP de células escamosas y/o no escamosas con PD-L1 $\geq 50\%$ y ECOG 0-1, basado en una alta calidad de la evidencia y una recomendación fuerte. Por el contrario, en pacientes con CPCNP de células escamosas y/o no escamosas en estado IV, con PD-L1 entre 1%-49%, con ECOG 0-1 y que no sean elegible para pembrolizumab en combinación con quimioterapia, se considera el tratamiento de pembrolizumab monoterapia, mediante una calidad evidencia baja y una recomendación débil (22).

- La Guía de Práctica Clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social, expone el uso de pembrolizumab, bajo la recomendación del American College of Chest Physicians (ACCP), indicando el uso en monoterapia en pacientes con CPCNP de expresión tumoral de PD-L1 de más de 50%, mediante evidencia de alta calidad (23).

6.4. Conclusiones de agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

A continuación, se presentan las recomendaciones de las diferentes agencias financiadoras respecto al uso de pembrolizumab en primera línea de tratamiento.

- El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) del Reino Unido, recomienda el uso de pembrolizumab como una opción terapéutica en pacientes con CPCNP con expresión tumoral PD-L1 de al menos 50% sin tratamiento previo, que no presentan mutaciones de EGFR y ALK, con las siguientes condiciones (24) :
 - ✓ El uso de pembrolizumab sea suspendido a los dos años de tratamiento ininterrumpido, o antes, en caso de que se presente progresión de la enfermedad.
 - ✓ La compañía debe proveer pembrolizumab bajo las condiciones establecidas en el acuerdo de comercialización.
- La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, Canada's Drug and Health Technology Agency) recomienda el reembolso de pembrolizumab bajo la condición de que sea mejorada la costo-efectividad del tratamiento a niveles aceptables. La cobertura debe ser para el tratamiento de CPCNP avanzado o metastásico en pacientes adultos con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50%, sin mutaciones EGFR y ALK y buena escala de estado funcional (ECOG) (25).
- La Autoridad Sanitaria de Francia (HAS, Hauté Autorité de Santé) recomienda el uso de pembrolizumab en CPCNP metastásico con expresión tumoral PD-L1 \geq 50%, en ausencia de mutaciones EGFR y ALK. Así mismo, considera que pembrolizumab demuestra un alto beneficio clínico y un valor agregado moderado en comparación con quimioterapia (26).
- El Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, Scottish Medicines Consortium) recomienda el uso de pembrolizumab en primera línea de tratamiento de pacientes adultos de CPCNP metastásico, con expresión tumoral PD-L1 \geq 50%, sin presencia de mutaciones EGFR y ALK. Así mismo, dispone de una restricción que plantea el uso de pembrolizumab por el periodo de 2 años, como una regla clínica (27).

Tabla 3. Resumen de conclusiones y recomendaciones de cobertura de Pembrolizumab

Institución	País	Conclusiones y recomendaciones de Cobertura
Instituciones financiadoras		
Nacional Institute for Health and Care Excellence	Reino Unido	Recomienda el uso de pembrolizumab en paciente con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50% y sin mutación EGFR y ALK, bajo la condición de suspensión de tratamiento de en 2 años y realización de acuerdo comercial.
Canada's Drug and Health Technology Agency	Canadá	Recomienda el uso de pembrolizumab, bajo la condición de realización de acuerdos de precios para mejorar la costo-efectividad, en pacientes de CPCNP con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50%, sin mutación EGFR y ALK y buena escala de estado funcional (ECOG).
Scottish Medicines Consortium	Escocia	Recomienda el uso pembrolizumab, paciente con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50% y sin mutación EGFR y ALK. Restringiendo su uso a 2 años de tratamiento.
Hauté Autorité de Sanité	Francia	Recomienda el uso de pembrolizumab en paciente con expresión tumoral de PD-L1 \geq 50% y sin mutación EGFR y ALK.
Guías de Practica Clínica		
National Comprehensive Cancer Network	Estados Unidos	Recomienda uso de pembrolizumab en primera línea CPCNP avanzado o metastásico, adenocarcinoma y/o carcinomas de células escamosas, PD-L1 \geq 50%.
European Society for Medical Oncology	Europa	Recomienda el uso de pembrolizumab monoterapia en primera línea de tratamiento en CPCNP con escala de estado funcional (ECOG) 0-1, expresión PD-L1 \geq 50% y sin presencia de mutaciones EGFR/ALK.
American Society of Clinical Oncology	Estados Unidos	Recomienda el uso de pembrolizumab en pacientes con CPCNP de células escamosas y/o no escamosas con PD-L1 \geq 50% y ECOG 0-1.
Instituto Mexicano del Seguro Social	México	Recomienda el uso de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CPCNP de expresión tumoral de PD-L1 de más de 50%.
Evoluciones de tecnologías Sanitarias		
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria	Argentina	Concluye: Pembrolizumab utilizado en primera línea de tratamiento en monoterapia incrementa la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva, respecto a la quimioterapia. Las EE consideradas en esta ETS exponen que el precio de venta de pembrolizumab no fue considerado costo-efectivo o presenta un alto impacto presupuestario y la cobertura de esta tecnología solo fue contemplada al reducirse el costo de adquisición que garantizó la costo-efectividad en el contexto evaluado
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud	Argentina	Recomienda: la incorporación de cobertura de pembrolizumab, realizando un adecuado monitoreo y una adecuada negociación de precios para disminuir sustancialmente el precio de la tecnología.
Ministerio de Salud de Chile	Chile	Concluye: pembrolizumab como monoterapia para pacientes con CPCNP NO es costo-efectivo solo para pacientes con expresión tumoral \geq 50%.
Análisis de costo efectividad		
She, L. y otros	Estados Unidos	Pembrolizumab es costo-efectivo solo para pacientes con expresión tumoral PD-L1 \geq 50%.
Zhou, K; Jiang, C; & Li, Q	China	Pembrolizumab NO es costo-efectivo en pacientes CPCNP con expresión tumoral PD-L1 \geq 50%, \geq 20% y \geq 1%.
Chouaid, C. y otros	Francia	Pembrolizumab es costo-efectivo en pacientes con CPCNP de células no escamosas con expresión tumoral PD-L1 \geq 50%.

Fuente: elaboración propia.

7. Conclusiones

- La evidencia científica de calidad alta sobre pembrolizumab en monoterapia demuestra que cuando es utilizado en primera línea de tratamiento incrementa la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva, respecto a quimioterapia en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) metastásico que presentan expresión tumoral PD-L1 mayor o igual a 50%, en ausencia de mutaciones de los genes EGFR o ALK. En cuando a los resultados clínicos en los pacientes con CPCNP avanzado con expresión tumoral mayor o igual a 1 y mayor o igual a 20, no se presentaron diferencias significativas en cuando a sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, en comparación a quimioterapia.
- En relación a los efectos adversos, pembrolizumab disminuyó el riesgo de Efectos Adversos (EA) de grado ≥ 3 , respecto a quimioterapia en pacientes CPCNP avanzado o metastásico, en ausencia de mutaciones de los genes EGFR o ALK. Sin embargo, no se presentaron diferencias significativas respecto a los resultados en la discontinuación del tratamiento debido a EA y las muertes asociadas a los EA.
- Las Guías de Práctica Clínica mencionaron el uso de pembrolizumab en monoterapia en primera línea de tratamiento, para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico adenocarcinoma y/o carcinomas de células escamosas, PD-L1 $\geq 50\%$, mediante una recomendación fuerte. En cambio, en pacientes con CPCNP de expresión tumoral PD-L1 1%-49% refieren el uso de pembrolizumab mediante una recomendación débil.
- Las evaluaciones económicas concluyen que pembrolizumab en tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico que presentan expresión tumoral PD-L1 $\geq 50\%$, el precio sugerido resulta costo-efectivo en Estados Unidos y Francia, mientras que en China y Chile no resulto costo-efectivo en el tratamiento de los pacientes CPCNP avanzado o metastásico con expresión tumoral PD-L1 $\geq 50\%$ $\geq 20\%$ y $\geq 1\%$.
- Las agencias financiadoras recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) metastásico que presentan expresión tumoral PD-L1 mayor o igual a 50%, que no presentan mutaciones de EGFR y ALK, tomando en cuenta que se realicen acuerdo de precios para que sea mejorada la costo-efectividad y se dispone de una restricción que plantea el uso de pembrolizumab por un periodo de 2 años.

8. Referencias bibliográficas

1. Biblioteca Nacional de Medicina. Enciclopedia médica. *Cáncer de pulmón de células no pequeñas*. [En línea] 25 de Enero de 2022. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007194.htm>.
2. World Health Organization (WHO). Observatorio de Cáncer. *Cancer Today*. [En línea] 2020. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=214&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i.
3. Liga Dominicana Contra el Cáncer. Instituto de Oncología “Dr. Heriberto Pieter”. *Registro Hospitalario de Tumores; Estadísticas 2019-2020*. [En línea] 2022. <https://iohp.org/wp-content/uploads/2022/09/ESTADISTICAS-2019-2020-completada.pdf>.
4. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Diccionario de cáncer del NCI. *Pembrolizumab*. [En línea] <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/pembrolizumab>.
5. Biblioteca Nacional de Medicina. Temas de Salud. *Cáncer de Pulmón*. [En línea] 16 de Julio de 2021. <https://medlineplus.gov/spanish/lungcancer.html>.
6. European Society For Medical Oncology (ESMO). *Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) Una guía ESMO para pacientes*. [En línea] <https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/1/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-No-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf>.
7. Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina. *Inyección de pembrolizumab*. [En línea] 2022 de Octubre de 15. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a614048-es.html>.
8. Food and Drug Administration (FDA). Medication Guides. *Keytruda*. [En línea] 20 de Mayo de 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>.
9. Ministerio de Salud Pública. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [En línea] https://msp.gob.do/web/?page_id=2558.
10. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs. *Keytruda*. [En línea] 2 de Octubre de 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125514s005lbl.pdf.
11. European Medicine Agency (EMA). Medicine. *Keytruda*. [En línea] 02 de Marzo de 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.
12. Reck, Martin, y otros. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. s.l. : The new england journal of medicine, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.

13. Mok, Tony, y otros. *Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial*. 2019.
14. Salvi, R, y otros. *Pembrolizumab en cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico*. Buenos Aires, Argentina : s.n., 2018. 1668-2793.
15. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). *Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (irreseccable o metastásico) sin tratamiento previo*. Buenos Aires, Argentina : s.n., 2019.
16. Ministerio de Salud. *Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Pulmón*. Santiago : s.n., 2017.
17. She, Longjiang, y otros. *Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated metastatic non-small cell lung cancer in the USA*. s.l. : Elsevier B.V, 2019. doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.017.
18. Zhou, Kexun, Jiang, Chenlu y Li, Qiu. *Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy and chemotherapy in the non-small-cell lung cancer with different PD-L1 tumor proportion scores*. s.l. : Elsevier B.V., 2019. doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.028.
19. Chouaid, Christos, y otros. *Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (> 50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France*. s.l. : Elsevier B.V., 2018. doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.008.
20. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer*. 2022.
21. Hendriks, LE, y otros. *Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. s.l. : Publicado por Elsevier Ltd, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>..
22. American Society of Clinical Oncology. *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline*. s.l. : Publicado en: ascopubs.org/journal/, 2022. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02121>.
23. CENETEC. *Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de Práctica Clínica*. Mexico : Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>, 2019.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer*. [En línea] 18 de Julio de 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/chapter/1-Recommendation>.
25. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). *Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line) – Details*. [En línea] 23 de Agosto de 2017. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_1stln_fn_rec.pdf.

26. Haute Autorité de Santé (HAS). Haute Autorité de Santé (HAS). *KEYTRUDA - Cáncer de pulmón de células no pequeñas 1ª línea (pembrolizumab)*. [En línea] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/keytruda_cbnpc_1ligne_summary_ct15941_en_def.pdf.
27. Scottish Medicines Consortium (SMC). Scottish Medicines Consortium (SMC). *pembrolizumab (Keytruda)*. [En línea] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf.

9.Anexos

Anexo 1. Evaluación de calidad de la evidencia

Evaluación de certeza							Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	Quimioterapia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Global													
1 (12)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	154/305 (50.5%)	151/305 (49.5%)		HR 0.60 (0.41 a 0.89)	159 menos por 1,000 (de 251 menos a 39 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida Libre de progresión													
1 (12)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	154/305 (50.5%)	151/305 (49.5%)		HR 0.50 (0.37 a 0.68)	206 menos por 1,000 (de 272 menos a 123 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Tasa de Respuesta Objetiva													
1 (13)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	154/305 (50.5%)	151/305 (49.5%)		no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Sobrevida Global PD-L1 ≥ 50%													
1 (13)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	299/1274 (23.5%)	300/1274 (23.5%)		HR 0.69 (0.56 a 0.85)	66 menos por 1,000 (de 96 menos a 31 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida Global PD-L1 ≥ 20%													

Evaluación de certeza							Nº de pacientes			Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	Quimioterapia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 (13)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	413/1274 (32.4%)	405/1274 (31.8%)		HR 0.77 (0.64 a 0.92)	63 menos por 1,000 (de 101 menos a 21 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Sobrevida Global PD-L1 ≥ 1%

1 (13)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	637/1274 (50.0%)	637/1274 (50.0%)		HR 0.81 (0.71 a 0.93)	70 menos por 1,000 (de 111 menos a 25 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
-----------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------------	---------------------	--	---------------------------------	---------------------------------------------------------	--------------	---------

Sobrevida Libre de Progresión PD-L1 ≥ 50%

1 (13)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	299/1274 (23.5%)	300/1274 (23.5%)		HR 0.81 (0.67 a 0.99)	40 menos por 1,000 (de 71 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
-----------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------------	---------------------	--	---------------------------------	-------------------------------------------------------	--------------	---------

Sobrevida Libre de Progresión PD-L1 ≥ 20%

1 (13)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	413/1274 (32.4%)	405/1274 (31.8%)		HR 0.94 (0.80 a 1.11)	16 menos por 1,000 (de 54 menos a 28 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
-----------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------------	---------------------	--	---------------------------------	------------------------------------------------------	--------------	---------

Sobrevida Libre de Progresión PD-L1 ≥ 1%

1 (13)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	637/1274 (50.0%)	637/1274 (50.0%)		HR 1.07 (0.94 a 1.21)	24 más por 1,000 (de 21 menos a 68 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
-----------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------------	---------------------	--	---------------------------------	----------------------------------------------------	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

Anexo 2. Términos de búsqueda

Bases	Criterio de búsqueda	Resultados
BRISA	Pembrolizumab Filter: "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas"	5
PUBMED	(pembrolizumab) AND (Non-Small Cell Lung Cancer) Filter: "Clinical Trial","Meta-Analysis","Randomized Controlled Trial","Systematic Review"	25
TRIPDATABASE	P: non-small-cell lung cancer I: pembrolizumab C: chemotherapy	52
Clinical trials	Pembrolizumab Completed Studies Non Small Cell Lung Cancer Phase 3, 4	6