

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N°03-2024

Marzo, 2024

Pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo



**Red Nacional de Evaluación de
Tecnología en Salud – RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Responsable
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Centro Nacional de Salud Pública, participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Andrey Cristina Huerta Rosario. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Stefanny María Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Karen Huamán Sánchez. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Nivolumab en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico sin tratamiento sistémico previo. Elaborado por Andrea Mercedes Rivera Santillan, Sergio Goicochea Lugo, Seimer Escobedo Palza. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, marzo de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 03-2024.

**TABLA DE CONTENIDO**

SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I INTRODUCCIÓN	15
I.1 Cuadro clínico	15
I.2 Tecnología sanitaria	17
I.3 Justificación de la evaluación	19
II OBJETIVOS	19
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	20
III.1 Formulación de pregunta PICO	20
III.2 Graduación de los desenlaces	21
IV METODOLOGÍA	22
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	22
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	26
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	26
IV.4 Costo-efectividad	28
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	29
V RESULTADOS	30
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	30
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	30
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	32
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	53
V.5 BALANCE DE EFECTOS	53
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	61
V.7 EQUIDAD	61
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	62
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	63
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	63
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	64
VIII CONCLUSIONES	67
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	68
X DECLARACIÓN DE INTERESES	69
XI FINANCIAMIENTO	69
XII REFERENCIAS	70
XIII ANEXOS	74

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
ALK	Cinasa del linfoma anaplásico
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confianza
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
Nab-paclitaxel	Paclitaxel unido a albúmina sérica humana
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UI	Uncertainty Intervals
PD-L1	Ligando de muerte celular programada 1

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- El cáncer de pulmón es la primera causa de muertes por cáncer a nivel mundial. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el subtipo histológico más frecuente (entre el 80% al 90 %). La tasa de supervivencia general a 5 años para el CPCNP es de 0 % al 10 % en pacientes con estadio avanzado (estadio IVA-IVB). Cerca del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico. El CPCNP consta de diferentes subtipos histológicos, entre ellos el carcinoma de células escamosas. Los carcinomas de células escamosas representan del 25% al 30% del cáncer de pulmón y tienden a surgir de células ubicadas en el epitelio de las vías respiratorias.
- Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de isotipo kappa IgG4 contra el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1). La inhibición del receptor PD-1 en la superficie de las células T activadas impide su unión al ligando inmunosupresor PD-L1, lo cual restaura la respuesta de las células T.
- La pregunta PICO fue la siguiente, **P**: pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo; **I**: pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel; **C**: carboplatino y paclitaxel; **O**: Supervivencia global (crítico), Calidad de vida (crítico), Eventos adversos serios (crítico) y Eventos adversos de grado 3 a 4 (importante).
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel versus carboplatino y paclitaxel proceden de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 que incluyó un total de 559 pacientes.
- El Grupo de Trabajo consideró que los efectos deseables fueron moderados y los efectos indeseables triviales ambos con certeza de la evidencia muy baja, por lo que la evidencia es muy incierta. Sin embargo, se consideró que el balance de los efectos “probablemente favorece a la intervención”, por mayoría de votos.
- El Grupo de Trabajo consideró que la incorporación de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel produce costos extensos, pero probablemente aumenta la equidad en salud y se consideró que no se tienen alternativas de tratamiento recomendadas, por lo que existe una necesidad clínica no cubierta.
- Finalmente, el Grupo de Trabajo emitió una recomendación a favor del uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de pulmón es una neoplasia maligna que se origina en las vías respiratorias o el parénquima pulmonar siendo la primera causa de muertes por cáncer a nivel mundial. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el subtipo histológico más frecuente (entre el 80 % al 90 %). La tasa de supervivencia general a 5 años para el CPCNP es de 0 % al 10 % en pacientes con estadio avanzado (estadio IVA-IVB). Cerca del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico. El CPCNP consta de diferentes subtipos histológicos, entre ellos el carcinoma de células escamosas. Los carcinomas de células escamosas representan del 25% al 30% de los cánceres de pulmón y tienden a surgir de células ubicadas en el epitelio de las vías respiratorias. Sobre la carga de enfermedad, los reportes nacionales informan que el cáncer de pulmón, tráquea y bronquio generó 39,023 años de vida saludables perdidos (AVISA) en el 2019.

Con respecto al tratamiento, siendo el CPCNP metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, una enfermedad incurable, el objetivo del tratamiento es prolongar la vida sin detrimento de la calidad de vida ni de la seguridad del paciente. Las opciones terapéuticas recomendadas en guías de práctica clínica dependen, entre otros, del estado funcional y del estado de expresión de la proteína PD-L1. Dentro de las opciones de terapias sistemáticas de primera línea se encuentra el uso combinado de quimioterapia más inmunoterapia, inmunoterapia o quimioterapia dependiendo de los aspectos mencionados.

Tecnología sanitaria

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de isotipo kappa IgG4 contra el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1). En Perú, pembrolizumab cuenta con registro sanitario (N°BE01015), otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) y está aprobado en combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP metastásico de células escamosas. Actualmente, pembrolizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante Oficio N°000731-2023-GG/INEN, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N°004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel

en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Para ello, se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decisión* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de los pacientes con CPCNP.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Embase.com) y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 24 de enero del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por dos revisores y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la Colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos absolutos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, previo a la formulación de recomendaciones, el Grupo de Trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico a partir de diferencias mínimas importantes reportadas en la literatura y la opinión de expertos. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos absolutos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia más baja para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron Guías de Práctica Clínica (GPC) relevantes para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 02 de febrero del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Se definieron 3 variantes clínicas basadas en el tipo metástasis (metástasis pulmón-pleura, metástasis cerebro y otras metástasis).

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 02 de febrero del 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (INEN), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAÍN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) – Seguro

Integral de Salud (SIS). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el Grupo de Trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo; **I:** pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel; **C:** carboplatino y paclitaxel; **O:** Sobrevida global, Calidad de vida, Eventos adversos serios y Eventos adversos de grado 3 a 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios) y desenlace importante (eventos adversos de grado 3 a 4). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Teniendo en cuenta que la solicitud de la presente evaluación está dirigida a pacientes independientemente de la expresión PD-L1, del estado funcional y no se está considerando a los pacientes con contraindicaciones al uso de inmunoterapia, el Grupo de Trabajo consideró que la opción recomendada para la población objetivo son los regímenes combinados de quimioterapia e inmunoterapia. Estas opciones no se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias. Si bien, la quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel (comparador de la presente evaluación) se encuentre disponible en PNUME, las opciones de inmunoterapia, que conforman el esquema recomendado, no lo están. Por ello, el Grupo de Trabajo valoró este criterio como “no existe alternativa” (necesidad no cubierta) por unanimidad.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel procede de un ECA de fase 3 que presenta los resultados para los desenlaces críticos de sobrevida global (a una mediana de seguimiento de 14.3 y 56.9 meses), calidad de vida (hasta la semana 18) y eventos adversos serios (seguimiento hasta 19 meses aproximadamente). Se encontró que, al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de carboplatino y paclitaxel, la evidencia es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja) sobre el efecto en la sobrevida global, en términos de mortalidad, en la población total (diferencia absoluta de - 10 % con IC95%: -17 % a -2 %, beneficio de magnitud moderada), en pacientes con estado PD-L1 $\geq 1\%$ (diferencia absoluta de - 13 % con IC95%: -21% a -3%, beneficio de magnitud moderada) y en pacientes con estado PD-L1 $< 1\%$ (diferencia absoluta de -4 % con IC95%: -16% a +9%, beneficio de magnitud trivial) a una mediana de seguimiento de 14.3 meses. De igual forma la evidencia es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja) sobre el efecto en la mortalidad en la población total (diferencia absoluta de - 7% con IC95%: -13% a -2%, beneficios de magnitud pequeña), en pacientes con estado PDL1 $\geq 1\%$ (diferencia absoluta de - 12 % con IC95%: - 19% a -5%, beneficios de magnitud moderada) y en pacientes con estado PD-L1 $< 1\%$ (diferencia absoluta de +2% con IC95%: -8% a +12%, beneficios de magnitud trivial) a una mediana de seguimiento de 56.9 meses. Resultados similares se obtuvieron para la sobrevida global en términos de tiempo de supervivencia. En cuanto a calidad de vida, se identificó un beneficio de magnitud pequeña (+4.9 puntos con IC95%: +1.4 a +8.3) aunque con certeza de

la evidencia muy baja. El Grupo de Trabajo consideró que, si bien la certeza de evidencia fue muy baja para todos los resultados, el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel mostró una tendencia al beneficio en estos desenlaces excepto en la sobrevida global para el grupo de pacientes con estado PD-L1 <1%.

Por otro lado, respecto a los daños, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en el desenlace crítico de eventos adversos serios (diferencia absoluta de + 2.3% con IC95%: -5.0 % a +11.8 %, daño de magnitud trivial). Adicionalmente, se tomó en consideración los resultados en el desenlace importante de eventos adversos grado 3 a más (diferencia absoluta de + 5 % con IC95%: -5 % a +17 %, diferencia absoluta de + 4.2 % con IC95%: -3 % a +13 % y de + 5% con IC95%: -3% a +13% a una mediana de seguimiento de 7.8, 14.3 y 56.9 meses, respectivamente). El Grupo de Trabajo consideró que, si bien la certeza de evidencia fue muy baja para todos los resultados, el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel mostró una tendencia al daño en estos desenlaces.

Balance de efectos deseables e indeseables: El Grupo de Trabajo consideró que los beneficios fueron moderados y los daños fueron triviales, pero con certeza de la evidencia muy baja, por mayoría de votos. Con la información presentada sobre la eficacia y seguridad, se consideró, por mayoría, que el balance entre efectos deseables e indeseables “probablemente favorece a la intervención (pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel)”. No hubo consenso inicial, por lo que se sometió a votación. Cuatro miembros el Grupo de Trabajo votaron por la opción “probablemente favorece la intervención” y dos miembros consideraron “no lo sé” debido a certeza de la evidencia muy incierta.

Nivel de innovación: Se considera que una tecnología sanitaria es innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel como una tecnología no innovadora dada la certeza de evidencia muy baja de sus efectos en los desenlaces evaluados por mayoría de votos.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la equidad en salud. El panel deliberó sobre los siguientes argumentos: la disponibilidad de la TS evaluada aumentaría el acceso de un tratamiento que ya es indicación en otros lugares y no requiere mayores equipos o supervisión adicional que lo requerido para el uso del comparador. Por otro lado, se mencionó que la prueba necesaria para la establecer el estado de PD-L1 está disponible de manera centralizada, por lo que habrían pacientes que no pueden acceder a la prueba en caso la recomendación está sujeta a la determinación del estado PD-L1. Teniendo en cuenta ello, el Grupo de Trabajo concluyó que el uso de la TS “probablemente aumenta la equidad” por mayoría de votos.

Recursos necesarios (costos): El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente entre 308,674.40 y 309,343.25 soles versus el uso de carboplatino y paclitaxel valorándose el uso de recursos como costos extensos por unanimidad.

Costo-efectividad: No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo que, el Grupo de Trabajo valoró este criterio como ningún estudio incluido por unanimidad.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo, el Grupo de Trabajo recomienda el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de carboplatino y paclitaxel (recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja)

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel	En pacientes con CPCNP metastásico, escamoso con genes ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo que recibieron pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, si bien la certeza de la evidencia fue muy baja, se encontró una tendencia al beneficio moderado, en términos de mejora de la supervivencia global sobre todo en los pacientes con estado PD-L1 $\geq 1\%$. Asimismo, se encontró un beneficio de magnitud pequeña en la calidad de vida. No obstante, los efectos encontrados parten de una certeza de la evidencia muy baja por riesgo de sesgo muy serio e imprecisión, por lo que el beneficio es incierto. Respecto a los efectos indeseables, se encontró un daño trivial en términos de eventos adversos serios. Este resultado también mostró riesgo de sesgo muy serio e imprecisión, por lo que el daño trivial aún es incierto. Por lo tanto, es necesario generar evidencia sobre la efectividad clínica y realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes que reciban pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel por parte de las IPRESS que la utilicen. Por todo ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos “probablemente favorece a pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel”, aunque es necesaria una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	La certeza de evidencia para todos los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios) e importantes (eventos adversos grado 3 o 4) fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	A la fecha de la presente evaluación no se dispone de ningún estudio que evalúe la costo-efectividad del pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel para la población objetivo de interés.

**Recomendación a favor del uso de la TS**

La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la tecnología sanitaria por parte del Ministerio de Salud. De acuerdo con lo previsto en el numeral 13.14 del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA, de considerarse la adquisición de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, ésta podrá ser adquirida a través de los mecanismos diferenciados establecidos en el referido Reglamento.

PALABRAS CLAVES: pembrolizumab, carboplatino, paclitaxel, antineoplásicos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, escamoso, evaluación de tecnología sanitaria.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de pulmón es una neoplasia maligna que se origina en las vías respiratorias o el parénquima pulmonar (1). En 2020, el cáncer de pulmón fue el tercer cáncer más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una tasa estandarizada por edad de 22.4 y 18.0 casos por cada 100 000 habitantes, respectivamente (2). Asimismo, el cáncer de pulmón es el más prevalente en hombres y el segundo más prevalente, después del cáncer de mama, en mujeres. En Perú, al 2020, el cáncer de pulmón fue el octavo cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer, con 2888 casos y 2595 muertes reportadas (2). Los pacientes con cáncer de pulmón, en estadios metastásicos, tienen una mediana de supervivencia alrededor de 6 a 11.5 meses y una tasa de supervivencia entre 10 % y 23 % al año de seguimiento (1,3).

Con respecto a la carga de enfermedad, el cáncer de pulmón produce una carga de enfermedad relevante a nivel mundial y peruano. La medición de la carga de enfermedad se realiza a través del indicador de años de vida saludables perdidos (AVISA o DALY por sus siglas en inglés), el cual es producto de la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y los años de vida vividos con discapacidad (AVD) (4). A nivel mundial, al 2019, se ha reportado que el cáncer de pulmón, tráquea y bronquio generó 45,857,963.48 AVISA (IU 95%: 42,297,425.04 a 49,339,875.98). A nivel de América del Sur, el cáncer de pulmón, tráquea y bronquio produjo 442,045.05 AVISA (IU 95%: 418,325.91 a 465,335.14) (5). En nuestro país, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) a cargo del Ministerio de Salud realizó el análisis de carga de enfermedad de distintas patologías con datos al 2019. Específicamente para el tumor maligno de pulmón, tráquea y bronquio, reportó 39 521 AVISA, 39023 AVP y 498 AVD (6).

El cáncer de pulmón, según la histología, se puede dividir principalmente en dos tipos: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) o cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (7). El CPCNP es el subtipo más frecuente y representa entre el 80% y 90 % de todos los casos de cáncer de pulmón (7). La tasa de supervivencia general a 5 años para el CPCNP es baja, desde el 68 % en pacientes con enfermedad en estadio temprano (estadio IB) hasta de 0 % al 10 % en pacientes con estadio avanzado (estadio IVA-IVB) (3). Cerca del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico (8).

El CPCNP consta de diferentes subtipos histológicos entre los que se incluye el adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Los carcinomas de células escamosas representan del 25% al 30% de los cánceres de pulmón y tienden a surgir de células ubicadas en el epitelio de las vías respiratorias (8). Cabe mencionar que para Perú no se ha reportado la carga de enfermedad en términos de AVISA, AVP y AVD para el CPCNP de histología escamosa, la cual es la patología de interés para la presente evaluación.

El diagnóstico de pacientes con CPCNP se da frecuentemente en etapas avanzadas. En el 50% a 75% de los pacientes el síntoma más común es la tos, seguida de hemoptisis, dolor torácico y disnea (9). Otros síntomas menos comunes comprenden anomalías de laboratorio o síndromes paraneoplásicos. El diagnóstico requiere biopsia para confirmación histológica; así como, la determinación de la extensión del tumor para definir el estadio mediante el Sistema de Estadificación Tumor, Ganglio linfático, Metástasis (TNM), que finalmente guiará las opciones de tratamiento del cáncer (10).

A nivel molecular, el CPCNP puede tener alteraciones oncogénicas. Se han descrito varias, entre las que se señala las alteraciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), oncogén de fusión de linfoma quinasa anaplásico (ALK), entre otros (1). No obstante, existe un grupo de pacientes en los que no están presentes ninguna de estas mutaciones. En aquellos pacientes sin mutaciones en los oncogénos, la expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) puede ser un factor relevante para guiar el seguimiento y/o el manejo del paciente (11).

El tratamiento de pacientes con CPCNP en etapas tempranas (estadio I o II) consiste en la resección quirúrgica del tumor, con terapia adyuvante. Por el contrario, cuando la enfermedad avanza al estadio III o IV (metastásico), el tratamiento consiste en la quimio inmunoterapia, radioterapia, etc. (7). Hasta hace unos años, la identificación patológica (CPCP o CPCNP) y el estadio eran suficientes para tomar decisiones terapéuticas; no obstante, desde el 2008, se reporta que es importante para los pacientes con CPCNP metastásico, establecer la diferencia entre el subtipo celular adenocarcinoma o escamoso para determinar el tratamiento óptimo(12).

En el contexto de enfermedad metastásica, el tratamiento de pacientes con CPCNP de tipo escamoso es paliativo, por lo cual el objetivo es prolongar la sobrevida y preservar la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, minimizando al mismo tiempo los efectos

secundarios del tratamiento. Dependiendo de las características histológicas como moleculares, las opciones de tratamiento consisten en la terapia sistémica con quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y/o manejo de síntomas (1). Para los pacientes sin alteraciones en los oncogenes (por ejemplo, EGFR o ALK) las opciones de tratamiento sistémico inicial generalmente incluyen quimioterapia citotóxica, inmunoterapia o su combinación, dependiendo de la expresión de PD-L1 y la histología (12). Las preferencias del paciente también pueden ser relevante en ciertos escenarios (13). Particularmente, para los pacientes CPCNP, metastásico, escamoso, sin mutaciones en EGFR o ALK con PD-L1 <50% las opciones incluyen combinaciones de quimioterapia y en aquellos con PD-L1 >50 % las opciones incluyen a combinaciones de inmunoterapia y/o quimioterapia (14).

Tomando en cuenta la solicitud de los médicos especialistas solicitantes, que consideran que un nuevo tratamiento, inhibidor de PD-L1, con un mecanismo de acción específico, en combinación con quimioterapia podría tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que solo la quimioterapia actualmente disponible para el tratamiento del CPCNP metastásico, se realiza esta evaluación de ETS-MC.

I.2 Tecnología sanitaria

Pembrolizumab

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de isotipo kappa IgG4 contra el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1). La proteína PD-1 es una molécula de punto de control importante que modula y regula negativamente las respuestas de las células T. La inhibición de los receptores PD-1 en la superficie de las células T activadas previene su unión al PD-L1 (la unión PD-1 y PD-L1, inactivan a la célula T, evitando un ataque inmune). Sin la participación del receptor PD-1, las respuestas de las células T permanecen activadas (15).

Pembrolizumab, si bien fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) desde el año 2015 para el tratamiento del CPCNP; recientemente desde el 2018 fue aprobado, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, específicamente, para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP escamoso metastásico (16). Por su parte, la European Medicines Agency (EMA), en 2015, aprobó el uso de pembrolizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del CPCNP metastásico en adultos (17). La dosis aprobada y recomendada por ambas agencias es de una primera dosis de 200 mg de pembrolizumab cada 3

semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada por infusión intravenosa de 30 minutos (16,18). El tratamiento continúa hasta progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad sea inaceptable (16,18).

En Perú, pembrolizumab cuenta con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial Keytruda® (Nº de registro sanitario: BE01015), cuyas características están descritas en la **Tabla 1**; y está aprobado, en combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas, para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP metastásico de células escamosas(19). Actualmente, pembrolizumab no forma parte del PNUME (20).

La dosis recomendada de pembrolizumab según la etiqueta aprobada por DIGEMID es de 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante infusión intravenosa. La duración del tratamiento es hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable o hasta 24 meses (19).

Las principales reacciones adversas con pembrolizumab más comunes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron: i) como monoterapia: fatiga, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, diarrea, pirexia, tos, disminución del apetito, prurito, disnea, estreñimiento, dolor, dolor abdominal, náuseas e hipotiroidismo; ii) en combinación con quimioterapia: fatiga/astenia, náuseas, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos, tos, disnea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, inflamación de las mucosas, estomatitis, dolor de cabeza, pérdida de peso, dolor abdominal, artralgia, mialgia. e insomnio (18).

Asimismo, se describen algunas advertencias y/o precauciones que se deben tener presentes con el uso de pembrolizumab, tales como: las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier órgano, sistema o tejido, incluidas las siguientes: neumonitis inmunomediada, colitis inmunomediada, hepatitis inmunomediada, endocrinopatías inmunomediadas, nefritis con disfunción renal inmunomediada, reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas y rechazo de trasplantes de órganos sólidos. Por tales motivos se resalta que i) se debe monitorear al paciente para una identificación y manejo temprano, evaluando las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento; ii) se debe discontinuar o suspender permanentemente el tratamiento según la gravedad y el tipo de reacción, iii) pueden ocurrir complicaciones fatales y otras

complicaciones graves en pacientes que reciben TCMH alogénico antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador PD-1/PD-L1; iv) no se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de ensayos clínicos controlados; y v) puede causar daño fetal (18).

En la **Tabla 1** se detalla el costo por paciente del uso de pembrolizumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo. Este costo no incluye gastos de hospitalización, insumos, fármacos concomitantes, exámenes adicionales, etc.

Tabla 1. Costo anual por paciente de pembrolizumab en el Perú para el CPCNP.

Medicamento (Concentración) [forma farmacéutica]	Costo unitario (S) *	Dosis recomendada**	N° de unidades	Costo estimado anual por paciente (S)
Pembrolizumab - Keytruda® (100mg/4ml vial de 4ml) [Concentrado para Solución para Perfusión]	8751.94	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas	35 unidades	306,317.90

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo febrero 2024. Precio mínimo 2024. DIGEMID -SIS. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de pembrolizumab aprobada por DIGEMID.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), mediante Oficio N°000731-2023-GG/INEN, en el marco de la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del INEN se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del INEN.

Población	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, sin expresión de anomalías tumorales genómicas tipo EGFR o ALK, independiente de la expresión de PDL1 o desconocido
Intervención	Pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel
Comparador	Carboplatino + paclitaxel
Desenlaces	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos serios y tasa de respuesta

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición; así como estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas respecto a los desenlaces de interés. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

Cabe mencionar que no se pudo contactar con un familiar o paciente con la condición de interés para poder recoger los puntos de vista, perspectivas, valores y preferencias de los pacientes sobre los desenlaces considerados en la pregunta clínica.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología del INEN y el representante del CFT de la misma institución, así como del equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos, sobre las preferencias de los

pacientes por los desenlaces clínicos y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo ‡
Intervención	Pembrolizumab [§] con carboplatino y paclitaxel
Comparador	Carboplatino y paclitaxel
Desenlaces	Críticos: <ul style="list-style-type: none">● Sobrevida global● Calidad de vida● Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none">● Eventos adversos de grado 3 a 4

Abreviaturas utilizadas: EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ALK: cinasa del linfoma anaplásico

‡ En el contexto de primera línea, independientemente de que haya recibido terapia adyuvante o neoadyuvante

§ Según la indicación de etiqueta de DIGEMID: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas por perfusión intravenosa. Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses. Administrar pembrolizumab antes de la quimioterapia cuando se dan el mismo día.

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de Trabajo GRADE(21). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Así, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante diálogo deliberativo.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Sobrevida libre de progresión	Importancia Limitada
Tasa de respuesta objetiva	Importancia Limitada
Discontinuidad de la terapia por eventos adversos	Importancia Limitada

IV METODOLOGÍA

IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab como tratamiento de pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 24 de enero de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 24 de enero de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron Revisiones Sistemáticas (RS) de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase 3, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve. Asimismo, se excluyeron publicaciones sobre análisis de subgrupos que no fueron de interés para responder a la pregunta clínica priorizada.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor metodológico y verificada por un segundo revisor metodológico. La selección fue conducida en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección V2. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador metodológico y revisada por un segundo evaluador metodológico, empleando las siguientes herramientas según sea el caso: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (22) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (23). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (24) y fue revisada por un segundo evaluador metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios

observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (25).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”

Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a umbrales clínicos, los cuales se establecieron antes de la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones del Grupo de trabajo.

Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Cada umbral se definió en base a diferencias mínimas importantes (DMI) reportadas en la literatura para cada desenlace y en la población de interés para la presente ETS o en una extrapolable a ella. Para identificar las DMI, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia en MEDLINE (a través de PubMed). La estrategia de búsqueda se presenta en el **Anexo 1b**.

A partir de la búsqueda de evidencia se pudieron presentar 3 posibles escenarios. El primero corresponde al escenario en el cual se identifique evidencia que reporte el primer umbral (U1) que delimita la magnitud de un efecto trivial y pequeño, el segundo umbral (U2) que delimita la magnitud para un efecto moderado y el tercer umbral (U3) que delimita la magnitud para un efecto grande. En este escenario se utilizarán los valores

reportados por la evidencia. En un segundo escenario, en el cual se encuentre un estudio que determine la DMI (U1) pero no reporte los U2 y U3, se utilizarán los valores que reporta la evidencia para establecer el U1 y se establecerán los U2 y U3 como saltos de diferencia mínima considerando el primer umbral como referencia. En un tercer escenario en el que no se encuentren estudios que determinen la DMI (U1), se utilizará el estudio que responda a la pregunta PICO para determinar las frecuencias del desenlace en el grupo control. A partir de ello, se consensará el U1 con los especialistas clínicos y se establecerán los U2 y U3 como saltos de diferencia mínima considerando el primer umbral como referencia.

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 02 de febrero de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para cáncer de pulmón desde el aspecto de la identificación de estudios sobre los valores y preferencias de los usuarios que pueden influir en la aceptabilidad de las opciones.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de pembrolizumab al tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de

descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

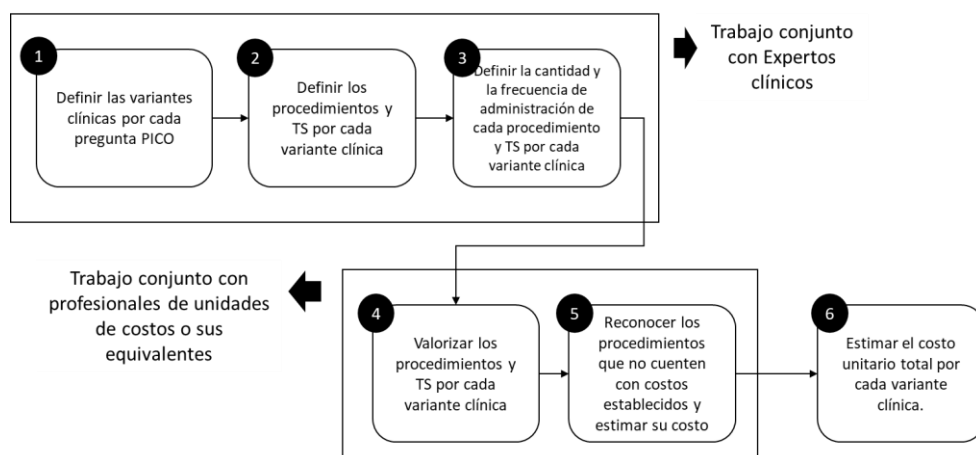
- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otros.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



Fuente: Elaboración propia

IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de pembrolizumab en pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR o

ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo (población objetivo), a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de pulmón, tráquea y bronquios desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 02 de febrero del 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD)(5), la Organización Mundial de la Salud (OMS)(26) y del CDC - Perú(6). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para la evaluación de la necesidad clínica de pembrolizumab en pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N.º633-2023-

MINSA(20). Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados en guías de práctica clínica internacionales como la GPC de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *European Society for Medical Oncology* (ESMO) para pacientes con CPCNP con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME son consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de pembrolizumab, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de pulmón, tráquea y bronquios desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 02 de febrero del 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

En pacientes con CPCNP en etapa avanzada o metastásica con estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1, independientemente del estado del PD-L1 y sin contraindicación para usar inmunoterapia, la ESMO 2023 (27) recomienda el tratamiento combinado como primera línea. El régimen más usado es la combinación de quimioterapia basada en platino más un inhibidor de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1)/PDL1 en pacientes con CPCNP en estadio IV recién diagnosticado. En pacientes con histología escamosa, los regímenes recomendados incluyen pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel (o nab-paclitaxel) seguido de pembrolizumab (categoría I, A); nivolumab-ipilimumab más doblete de platino seguido de nivolumab-ipilimumab (categoría I, A); cemiplimab más doblete de platino seguido de cemiplimab (categoría I, A); y durvalumab-tremelimumab más doblete de platino seguido de durvalumab-tremelimumab (categoría I, A).

En pacientes con ECOG 2 y con expresión PD-L1 < 50% se prefiere quimioterapia con doblete de platino (categoría I, A) o quimioterapia sola (gemcitabina, vinorelbina, docetaxel) (categoría I, B). En pacientes con ECOG 0-2 y PD-L1 ≥ 50% se prefiere monoterapia con pembrolizumab (categoría I, A), atezolizumab (categoría I, A) o cemiplimab (categoría I, A). El nivel de recomendación para pacientes con ECOG 2 es de categoría III, B para las opciones previas mencionadas. En pacientes con ECOG 3-4 se recomienda el mejor cuidado de soporte (categoría III, A).

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023.1 (28) en pacientes con CPCNP estadio IV de histología escamosa sin mutaciones conductoras, PD-L1 negativo (PD-L1: < 1%), desconocido o positivo bajo (PD-L1: 1% a 49%) y estado funcional ECOG 0-1, recomienda como primera línea de tratamiento un régimen combinado con pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel (fuerza de la recomendación: fuerte; calidad: intermedia). En caso de contraindicaciones para recibir inmunoterapia, se debe ofrecer quimioterapia estándar a base de platino con combinación de 2 medicamentos (fuerza de la recomendación: fuerte; calidad: alta). En pacientes con alta expresión PD-L1 (PD-L1 ≥ 50%) y estado funcional ECOG 0-1 se recomienda pembrolizumab como monoterapia (fuerza de la recomendación: fuerte; calidad: alta) o en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel (fuerza de la recomendación: moderada; calidad: intermedia), atezolizumab en monoterapia (fuerza de la recomendación: fuerte; calidad: moderada) o cemiplimab en monoterapia (fuerza de la recomendación: fuerte; calidad: moderada). En pacientes con ECOG 2 recomienda, en el contexto de la toma de decisiones compartida, quimioterapia combinada, terapia con un solo agente o terapia paliativa sola.

Por su parte NCCN 2024 (29), menciona que el manejo del CPCNP de histología escamosa debe considerar una evaluación molecular de las mutaciones EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, 1/2/3, METex14 skipping, RET y ERBB2 (HER2) recomendando la realización de un perfil molecular amplio. Asimismo, se debe realizar el test para identificar el estado de PD-L1 (categoría 1). Según los resultados de la evaluación molecular se plantean diferentes esquemas terapéuticos. En pacientes negativos para los biomarcadores moleculares anteriores, se plantean dos escenarios posibles según el estado de PD-L1 para el manejo en primera línea.

En el primero escenario, en caso se detecte PD-L1 $\geq 1\%$ (positivo) en pacientes con ECOG 0-2, se recomiendan la terapia combinada con pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, cemiplimab-rwlc con paclitaxel más carboplatino o cisplatino (categoría 1) si el estado es PD-L1 $\geq 1\%$ a 49%. En caso el estado de PD-L1 $\geq 50\%$, recomiendan pembrolizumab en monoterapia o en combinación con carboplatino más paclitaxel o nab-paclitaxel, atezolizumab, cemiplimab-rwlc en monoterapia o en combinación con paclitaxel más carboplatino o cisplatino (categoría 1).

En el segundo escenario, en caso se detecte PD-L1 $< 1\%$ (negativo) en pacientes con ECOG 0-1, se recomienda pembrolizumab con carboplatino más paclitaxel o nab-paclitaxel, cemiplimab-rwlc con paclitaxel más carboplatino o cisplatino (categoría 1). Si se identifica alguna contraindicación al uso de inhibidores PD-1 o PD-L1 como enfermedad autoinmune previa o documentada y/o uso actual de agentes inmunosupresores o la presencia de algunos marcadores oncogénicos (deleción del exón 19 de EGFR o L858R, reordenamientos de ALK, entre otros) que han mostrado beneficiarse menos con este tipo de terapia, se recomienda regímenes de quimioterapia basada en carboplatino más paclitaxel, nab-paclitaxel, gemcitabina o docetaxel (categoría 1), entre otras opciones. Considerando que la presente evaluación está dirigida a pacientes con genes EGFR y ALK no mutados, el Grupo de Trabajo consideró que las opciones de quimioterapia sola no se aplicarían a la población de interés. En pacientes con ECOG 2 se recomienda la quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina.

Cabe mencionar que en ambos escenarios se recomienda la mejor terapia de soporte en pacientes con estado funcional ECOG 3-4.

Teniendo en consideración que la solicitud de la presente evaluación está dirigida a pacientes independientemente de la expresión PD-L1, del estado funcional y no se está considerando a los pacientes con contraindicaciones al uso de inmunoterapia, el Grupo de Trabajo consideró que la opción recomendada para la población objetivo son los regímenes combinados de quimioterapia e inmunoterapia. Estas opciones no se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias. Si bien, la quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel (comparador de la presente evaluación) se encuentra disponible en PNUME, las opciones de inmunoterapia, que conforman el esquema recomendado, no lo están.

Considerando la información previa, el Grupo de Trabajo valoró este criterio como “no existe alternativa” (necesidad no cubierta) por unanimidad.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 338 artículos procedentes de 3 bases de datos, de los cuales 37 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 37 artículos, 4 de ellos fueron incluidos como parte del cuerpo de evidencia por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Los 4 estudios corresponden a los resultados de un solo ECA fase 3 denominado KEYNOTE-407 siendo publicados los resultados de eficacia y seguridad por Paz-Ares et al. (2018)(30), Paz-Ares et al. (2020) (31), Novello et al. (2023) (32) y de calidad de vida por Mazieres et al. (2019)(33). Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos consultar el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

El ECA KEYNOTE-407 (NCT02775435) es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego, multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab más carboplatino y un taxano (paclitaxel o nab-paclitaxel) en comparación con placebo más carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP de tipo escamoso (30–33).

El estudio incluyó pacientes de 18 años a más con CPCNP escamoso, en etapa IV (metastásico), sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. Los pacientes que recibieron terapia adyuvante o neoadyuvante fueron elegibles sólo si esta terapia se completó al menos 12 meses antes del desarrollo de la enfermedad metastásica. Asimismo, se incluyeron pacientes con expectativa de vida de al menos 3 meses con adecuada función orgánica (hematológica, renal, hepática y de coagulación) y con estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 (una puntuación de 0 indica que no hay síntomas y 1, síntomas leves). Los pacientes tenían al menos una lesión medible según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) y proporcionaron una muestra de tumor para la evaluación del estado PD-L1 por inmunohistoquímica. Finalmente, se incluyeron pacientes que brindaron consentimiento informado escrito para participar del estudio (30).

Se excluyeron pacientes que recibieron quimioterapia citotóxica sistémica, terapia antineoplásica dirigida (como agentes anti PD-L1 o PD-1) o biológica (como erlotinib, crizotinib, cetuximab) para la enfermedad metastásica o terapia con radiación dentro de los 6 meses previos. Se excluyeron pacientes con metástasis activa en el sistema nervioso central y/o meningitis carcinomatosa. Cabe mencionar que pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas pudieron ser incluidos siempre que, antes de la primera dosis del medicamento del estudio, hayan demostrado estar clínicamente estables por al menos 2 semanas sin evidencia de nuevas o mayores metástasis cerebrales y sin necesidad de usar esteroides. Pacientes asintomáticos (sin síntomas neurológicos, sin necesidad de corticoides, no lesión >1.5 cm) pudieron participar con seguimiento periódico imagenológico. Otros criterios importantes de exclusión fueron los antecedentes de neumonitis no infecciosa que requirió glucocorticoides, enfermedad autoinmune activa o necesidad de tratamiento inmunosupresor sistémico, embarazo o lactancia actual o expectativas de concebir (30).

Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir 200 mg de pembrolizumab o placebo (solución salina) el día 1 durante hasta 35 ciclos (ciclos de 3 semanas). La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión de PD-L1 (puntuación de proporción tumoral ≥ 1 % frente a < 1 %), la elección del taxano (paclitaxel frente a nab-paclitaxel) y según región geográfica (Asia Oriental frente a no Asia Oriental) (30). En la fase inicial de tratamiento, todos los pacientes recibieron carboplatino AUC 6 y paclitaxel 200 mg/m², ambos en el día 1, o nab-paclitaxel (100 mg/m²) los días 1, 8 y 15 de cada 21 días por 4 ciclos de tratamiento. Todos los tratamientos se administraron por infusión vía intravenosa y la elección del taxano fue a criterio de los investigadores del estudio. El tratamiento asignado se continuó hasta la progresión radiológica de la enfermedad, la aparición de efectos tóxicos inaceptables, la decisión del investigador de suspender el tratamiento o la retirada del consentimiento del paciente. En una segunda fase del estudio, los pacientes aleatorizados al brazo con pembrolizumab que progresaron, pero con beneficio clínico observado pudieron recibir terapia con pembrolizumab 200 mg en monoterapia hasta por 35 ciclos con apertura del ciego.

Según el protocolo, los pacientes que recibieron placebo más quimioterapia en la fase inicial podrían continuar recibiendo placebo o ser considerados para una fase de cruzamiento después de que se verifique progresión de la enfermedad, según criterios RECIST versión 1.1, por una revisión radiológica independiente y ciega. Para ser parte de la fase de cruzamiento, además de la progresión de la enfermedad, los pacientes

elegibles no debían tener la necesidad de recibir terapia sistémica diferente a la quimioterapia del estudio, un estado funcional ECOG 0-1, entre otros criterios. La asignación del tratamiento posterior con pembrolizumab 200 mg en monoterapia hasta 35 ciclos de tratamiento fue no cegada para los participantes y los investigadores.

Los desenlaces primarios fueron la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de progresión (SLP). La sobrevida global se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la muerte por cualquier causa. Los desenlaces secundarios fueron la tasa de respuesta y los eventos adversos. De manera exploratoria se preespecificó en el protocolo el análisis de la SG según el estado del PD-L1 ($\geq 1\%$ comparado con $< 1\%$) y según la terapia de taxano seleccionado.

El desenlace calidad de vida fue planteado como objetivo exploratorio planteándose evaluarlo desde el ciclo 1 al 7 y luego cada tercer ciclo (cada 9 semanas) hasta la semana 48. Se usaron los módulos Quality of Life Questionnaire-Core 30 y Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 del instrumento desarrollado por el European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC QLQ C-30 y EORT QLQ-LC13, respectivamente). El EORTC QLQ C-30 contiene 30 ítems que miden 5 dimensiones funcionales (física, rol, emocional, cognitiva y social), 3 síntomas (fatiga, náuseas/vómitos y dolor), 6 ítems solos (disnea, alteraciones del sueño, pérdida de apetito, constipación, diarrea e impacto financiero) y un ítem sobre salud global y calidad de vida. Esta última consta de dos preguntas sobre el estado de salud global y utiliza una escala de puntuación de 7 puntos (anclada en los extremos como 1=muy pobre y 7=excelente). Todas las respuestas se transforman linealmente para producir puntuaciones de dominio en un rango de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas representan mayor estado de salud global/calidad de vida. El EORTC QLQ-LC13 consta de 13 preguntas que miden los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón (tos, hemoptisis, disnea) y los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Para propósitos de la presente evaluación se decidió tomar como evidencia los resultados del ítem de sobre estado de salud global/calidad de vida del instrumento EORTC QLQ C-30, puesto que fue el desenlace priorizado en la pregunta clínica.

El análisis de la eficacia se evaluó en la población por intención de tratar (ITT) que incluyó a todos los pacientes que se sometieron a aleatorización. Por su parte, la seguridad se evaluó en la población tratada, que incluyó a todos los pacientes que se sometieron a aleatorización y recibieron al menos una dosis del tratamiento combinado asignado. En el protocolo se preespecificaron dos análisis intermedios y un análisis final. El primer

análisis intermedio tuvo como objetivo demostrar superioridad de la intervención en la tasa de respuesta; el segundo, en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión; y el análisis final, en la sobrevida global. El protocolo se modificó, durante el desarrollo del ensayo clínico, incluyendo un tercer análisis intermedio adicional para poder identificar los efectos del tratamiento a largo plazo. Dado estos múltiples análisis, los autores describen que se ajustó el valor del alfa unilateral a 0.025 para controlar el error de tipo I (encontrar diferencias cuando en realidad no las hay).

El segundo análisis interino se realizaría después de observar aproximadamente 332 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (212 muertes estimadas hasta ese momento). Paz-Ares et al. (2018)(30) reportaron los resultados de este segundo análisis interino siendo el punto de corte el 3 de abril del 2018 con 349 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (205 muertes) a una mediana de seguimiento de 7.8 meses (rango 0.1 a 19.1 meses). El alfa unilateral ajustado por multiplicidad gastado en este análisis intermedio (según lo determinado sobre la base de Lan-DeMets O'Brien- Función de gasto de Fleming) fue de 0.0029 para la supervivencia general.

Hasta la fecha mencionada, 43.5% (121/278) de pacientes en el grupo de combinación de pembrolizumab y 25.7% (72/281) en el grupo de combinación de placebo todavía estaban recibiendo sus dosis asignadas al tratamiento. Un 56.5% (157/278) y 74.02% (208/281) habían discontinuado el tratamiento en el brazo intervención y control, respectivamente. Las razones más frecuentes fueron progresión de la enfermedad (86 versus 140), eventos adversos (48 versus 25) y progresión clínica (13 versus 26). La proporción de discontinuación entre ambos brazos fue diferente ($p < 0.001$). En el grupo de combinación de placebo, 26.7% (75/281) de pacientes pasaron a recibir pembrolizumab en la fase de cruzamiento posterior a la progresión de la enfermedad y 4.9% (14/281) de pacientes adicionales recibieron un tratamiento posterior con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 fuera del ensayo. En el grupo de combinación de pembrolizumab, 4.3% (12) pacientes recibieron pembrolizumab en monoterapia en la segunda fase. Con respecto a los factores de estratificación, el 63,1% pacientes presentaron PD-L1 $\geq 1\%$, paclitaxel fue el taxano seleccionado para el 60.1% y Asia Oriental fue la región de inscripción para el 19.0% de los pacientes. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6**.

No se identificaron resultados publicados del tercer análisis intermedio.

Como se especificó en el protocolo, el análisis final se realizaría cuando aproximadamente 361 pacientes hubieran muerto. Paz-Ares et al. (2020) (31) publicaron los resultados correspondientes al análisis final a una fecha de corte de datos del 9 de mayo de 2019 cuando sucedieron 365 muertes a una mediana de seguimiento de 14.3 (rango 01-31.3). Todos los 559 pacientes aleatorizados recibieron el tratamiento asignado, excepto 1 participante del grupo control sin especificar el motivo por el cual dicho participante no fue tratado con el tratamiento control.

Hasta dicho periodo de seguimiento, 14.4% (40/278) de pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 1.8% (5/281) en el grupo de placebo más quimioterapia continuaban recibiendo el tratamiento del estudio asignado inicialmente. Un 77.3% (215/278) y 97.2% (273/281) de pacientes discontinuaron el tratamiento del estudio en el brazo intervención y control, respectivamente. La proporción de discontinuación entre ambos brazos fue diferente ($p < 0.001$). Respecto a la fase de cruzamiento, 40.6% (114/281) del brazo control pasaron a recibir pembrolizumab en monoterapia y un 8.5% (24/281) recibieron otra terapia anti-PD1 o PD-L1 (atezolizumab o nivolumab) fuera del estudio. Ello indica que un 49.1% (138/281) de pacientes asignados a placebo más quimioterapia recibieron, finalmente, una terapia posterior con inmunoterapia. En el grupo de combinación con pembrolizumab el 32% (89/278) recibió una terapia posterior.

Novello et al. (2023) (32) reportaron los resultados a una mediana de seguimiento de 56.9 meses (rango 49.9-66.2 meses) al punto de corte 23 de febrero del 2022. A este periodo de seguimiento, 19.8% (55/278) de pacientes del grupo de pembrolizumab más quimioterapia completaron 35 ciclos de pembrolizumab y 12 comenzaron un segundo ciclo de pembrolizumab. En la segunda fase, 41.8% (117/280) pacientes del brazo control pasaron a recibir pembrolizumab en monoterapia. Asimismo, un 39.2% (109/278) y 61.4% (172/280) de pacientes del brazo intervención y control, respectivamente, recibieron otra terapia diferente al estudio (quimioterapia a base de platino, otro inhibidor PD-L1, etc). En el grupo pembrolizumab más quimioterapia el 11.9 %, 17.6 %, 5.8 %, 2.9 % y 1.8 % recibió una segunda, tercera, cuarta o una quinta terapia subsecuente, respectivamente. En el grupo placebo más quimioterapia el 51.1 %, 24.3 %, 7.5 %, 2.5 % y 0.7 % recibió una segunda, tercera, cuarta o una quinta terapia subsecuente, respectivamente. Las terapias subsecuentes incluyeron otras inmunoterapias anti-PD-L1, otras combinaciones de quimioterápicos, agentes citotóxicos en monoterapia, quimioterapia más inhibidores del factor de crecimiento endotelial 2, inhibidor de tirosina quinasa, entre otros.

Mazieres et al. (2019) (33) reportaron los resultados de la calidad de vida a una mediana de seguimiento de 7.8 meses (rango: 0.1-19.1) correspondiendo al segundo análisis interino. El dominio de Estado de Salud Global/Calidad de Vida de la escala EORTC QLQ-30 se valoró como el cambio medio en la puntuación desde el inicio del estudio hasta las semanas 9 y 18. Hubo 2 y 3 pacientes del grupo de intervención y control, respectivamente, que no respondieron en la evaluación basal, por lo que la población considerada para este desenlace fue de 276 en la intervención y 278 en el grupo control. Para propósitos de la presente evaluación, se reportan los resultados de la calidad de vida con mayor tiempo de seguimiento.

Ninguno de los estudios seleccionados reportó los eventos adversos serios (EAS), por lo que se consideraron los datos publicados en la página web <https://clinicaltrials.gov/> a un tiempo de corte de datos del segundo análisis interino (3 de abril del 2018).

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

	KEYNOTE-407 Paz-Ares 2018 (34), Paz-Ares 2020 (35), Mazieres 2020 (36), Novello 20223 (37)
Registro	NCT02775435
Diseño / fase	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico / Fase 3
Lugar / periodo de enrolamiento	137 centros (Australia, Canadá, China, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Japón, México, Países Bajos, Polonia, Rusia, Corea del Sur, España, Tailandia, Turquía y Estados Unidos) / 19 de agosto del 2016 al 28 de diciembre del 2017. Fecha finalización del estudio: 14 de setiembre del 2023.
Participantes	Total, de pacientes aleatorizados: 559 (población por ITT) <u>Características basales (intervención, n=278 / control, n=281)</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana de edad (rango): 65 (29-87) / 65 (36-88) ▪ Sexo masculino, n (%): 220 (79.1) / 235 (83.6) ▪ ECOG 1, n (%): 205 (73.7) / 191 (68.0) ▪ Procedencia, n (%): Este de Asia: 54 (19.4) / 52 (18.5) Resto del mundo: 224 (80.6) / 229 (81.5) ▪ Estado de fumador, n (%): Actual o anterior: 256 (92.1) / 262 (93.2) Nunca ha fumado: 22 (7.9) / 19 (6.8) ▪ Histología, n (%): Escamosa: 272 (97.8) / 274 (97.5) Adenoescamosa: 6 (2.2) / 7 (2.5) ▪ Expresión PD-L1*, n (%): <1 %: 95 (34.2) / 99 (35.2) ≥1 %: 176 (63.3) / 177 (63.0) 1-49 %: 103 (37.1) / 104 (37.0)

	KEYNOTE-407 Paz-Ares 2018 (34), Paz-Ares 2020 (35), Mazieres 2020 (36), Novello 20223 (37)
	≥ 50 %: 73 (26.3) / 73 (26.0) No pudo ser evaluado: 7 (2.5) / 5 (1.8) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia con taxano, n (%): Paclitaxel: 169 (60.8%) / 167 (59.4%)
Intervención[§]	Pembrolizumab 200 mg (día 1) más carboplatino (día 1) y paclitaxel 200 mg/m ² (día 1) or nab-paclitaxel 100 mg/m ² (días 1,8 y 15) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de pembrolizumab 200 mg (día 1) cada 3 semanas
Comparador[§]	Placebo (solución salina) más carboplatino (día 1) y paclitaxel 200 mg/m ² (día 1) or nab-paclitaxel 100 mg/m ² (días 1,8 y 15) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de solución salina (día 1) cada 3 semanas
Desenlaces reportados (seguimiento)	Sobrevida global (mediana de seguimiento de 7.8, 14.3 y 56.9 meses) Calidad de vida (18 semanas) Eventos adversos serios (~19 meses) – ClinicalTrial.gov Eventos adversos grado 3 o más (mediana de seguimiento de 7.8, 14.3 y 56.9 meses)
Financiamiento	Merck Sharp & Dohme LLC

Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECOG: clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Ligando de muerte celular programada 1.

* Estado del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) evaluado según la puntuación de proporción tumoral (TPS)

§Todos los medicamentos fueron administrados por infusión intravenosa.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El ECA KEYNOTE-407 fue incluido en la presente evaluación porque presenta resultados para pacientes con CPCNP, metastásico, escamosos y sin tratamiento sistémico previo. Si bien, el estudio no refiere la proporción de pacientes con EGFR y ALK no mutados (característica de la población objetivo) es probable que una alta proporción de pacientes de la población del estudio KEYNOTE-407 (82 % al 97 %) no tenga dichas mutaciones dado que se reporta que las mutaciones ALK y EGFR son poco frecuentes en pacientes con histología de tipo escamosa (34,35). Por lo tanto, el estudio KEYNOTE-407 presenta resultados que proceden, en su mayoría, de la población objetivo de la presente evaluación.

Por otro lado, respecto a la quimioterapia asignada, tanto el brazo control como la intervención pudieron recibir paclitaxel o nab-paclitaxel, a elección de los investigadores. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recibieron paclitaxel (medicamento de interés para la presente evaluación) en ambos brazos del estudio (60.8% y 59.4% en el brazo intervención y control, respectivamente). Asimismo, se identificó evidencia de no inferioridad del nab-paclitaxel respecto al paclitaxel para el desenlace de sobrevida global a partir de un ECA en 1052 pacientes adultos con CPCNP no resecable estadios IIIB

(79%) y IV (79%) con ECOG 0 y 1 (99%) previamente no tratados. Se halló un HR: 0.922, IC95%: 0.797 a 1.066. El límite superior del intervalo de confianza fue menor que el establecido para el análisis de no inferioridad con un margen del 15% (límite superior del IC95% HR nab-paclitaxel/paclitaxel <1.176). Cabe resaltar que este análisis incluye paciente con diferente histologías (adenocarcinoma (49%), escamosa (43%), células grandes (2%) y otras (6%))(36).

En relación a la validez interna, la principal limitación fue la alta proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento en ambos brazos de tratamiento, la utilización de terapias posteriores a la progresión y el sesgo de notificación. En primer lugar, la alta frecuencia de discontinuación del tratamiento en ambos brazos de tratamiento contribuye a que sea difícil establecer una relación causal. Ello se evidenció desde el segundo análisis interino con un tiempo de seguimiento corto (mediana de seguimiento de 7.8 meses) donde el 56.5% y 74.02% de pacientes habían discontinuado el tratamiento en el brazo de intervención y control, respectivamente. Al análisis final (mediana de seguimiento de 14.3 meses) la frecuencia de discontinuación fue mayor observándose una proporción de discontinuación de 77.3% y el 97.2% en el brazo intervención y control, respectivamente. La proporción de discontinuación entre ambos brazos fue diferente ($p < 0.001$) mostrando una mayor proporción de discontinuación en el grupo que recibió placebo.

En segundo lugar, se permitió el uso de terapias subsecuentes después de la progresión con apertura del ciego tanto en una fase de cruzamiento, con el uso de pembrolizumab en monoterapia, como con el uso de otros tratamientos fuera del estudio (inmunoterapias anti PD-L1, otras combinaciones de quimioterápicos, agentes citotóxicos en monoterapia, quimioterapia más inhibidores del factor de crecimiento endotelial 2, inhibidor de tirosina quinasa, entre otros), pudiendo recibir hasta una sexta terapia posterior. Cabe mencionar, que la fase de cruzamiento se permitió solo para el grupo pacientes que recibieron placebo más quimioterapia quienes pasaron a recibir pembrolizumab en monoterapia; mientras que el grupo pembrolizumab más quimioterapia recibió otras terapias subsecuentes luego de discontinuar el tratamiento. Ello conlleva a que los resultados de seguimientos más prolongados (posterior a la progresión) podrían verse afectados por los tratamientos subsecuentes, por lo que no se podría determinar si el efecto observado en los desenlaces se deba exclusivamente al pembrolizumab más quimioterapia, al placebo más quimioterapia, a las terapias subsecuentes o a la combinación de tratamientos. Además, la apertura del ciego, posterior a la progresión,

podría conllevar a un tratamiento posterior diferenciado entre los grupos o a un cuidado diferenciado por parte de los investigadores del estudio, introduciendo riesgo de sesgo en el estudio.

Respecto al sesgo de notificación, ninguno de los artículos publicados sobre los resultados del estudio KEYNOTE-407 reportan los eventos adversos serios. Llama la atención que solo los eventos adversos de cualquier grado y grado 3 a más se presenten en los documentos científicos del estudio, considerando que el reporte de eventos adversos serios es de suma importancia para valorar la seguridad del medicamento en estudio. Cabe señalar que en el portal web de ClinicalTrial.gov se reportan los eventos adversos serios del estudio KEYNOTE-407, pero hasta la fecha de corte de resultados del segundo análisis interino (3 de abril del 2018) y no hasta el análisis final o al seguimiento de 5 años como está disponible la información para el desenlace sobrevida global. De igual forma, se identificó sesgo de notificación para el desenlace de calidad de vida, puesto que según el protocolo este desenlace debió evaluarse hasta la semana 48, pero solo se han publicado los resultados hasta la semana 18.

Por último, los desenlaces de calidad de vida y eventos adversos serios se reportaron con un tiempo de seguimiento bastante corto. Lo cual, no permite la identificación de efectos tóxicos a largo plazo o el impacto en la calidad de vida en un periodo más prolongado.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4**.

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia en la población por intención a tratar (ITT) del estudio KEYNOTE-407 (intervención, n=278; control, n=281). Los resultados de seguridad se reportan para la población que recibió al menos una dosis de tratamiento evaluado (intervención, n=278; control, n=280). Sobre la calidad de vida, 276 y 278 del grupo intervención y control completaron los cuestionarios de calidad de vida en la evaluación basal, mientras que 191 y 162 del grupo intervención y control completaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 en la semana 18.

Se reportan los resultados del análisis final del ensayo clínico y del tiempo de mayor seguimiento posterior disponible en la evidencia identificada. El equipo metodológico utilizó el software Review Manager 5.4.1. para realizar los cálculos necesarios.

1. Sobrevida global a una mediana de seguimiento de 14.3 meses (rango 0.1 a 31.3 meses)

Paz-Ares et al. (2020) (31) reportaron los resultados del análisis final según protocolo a una mediana de seguimiento de 14.3 meses (rango: 0.1 a 31.3) cuando ocurrieron 365 muertes en la población por ITT. La mortalidad fue de 60.4% (168/278) y 70.1% (197/281) en el grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un Riesgo Relativo (RR) de 0.86 (IC 95%: 0.76 a 0.97). La mediana de sobrevida reportada fue 17.1 meses (IC 95%: 14.4 a 19.9) y 11.6 meses (IC 95%: 10.1 a 13.7) para el grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión que fueron diferentes al tratamiento asignado en el estudio y a que se permitió el cruce de tratamientos en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la sobrevida global en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo a una mediana de seguimiento de 14.3 meses.

Se identificó que existen diferencias en los resultados según el estado de expresión de PD-L1. En la población PD-L1 $\geq 1\%$ (positivo) la mortalidad fue de 56.8% (100/176) y 69.5% (123/177) en la población que recibió pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 0.82 (IC 95%: 0.70 a 0.96). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio y se permitió el cruce de tratamientos en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la sobrevida global en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y estado PD-L1 $\geq 1\%$ a una mediana de seguimiento de 14.3 meses.

En la población PD-L1 $<1\%$ (negativo) hubo una mortalidad de 67.4% (64/95) y 71.7% (71/99) en el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y

placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 0.94 (IC 95%: 0.78 a 1.13). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio y se permitió el cruce de tratamientos en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la sobrevida global en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y estado PD-L1 <1% a una mediana de seguimiento de 14.3 meses.

Cabe mencionar que no se reportó los resultados según el tipo de taxano, por lo que los resultados incluyen a pacientes que recibieron paclitaxel o nab-paclitaxel. Sin embargo, como se menciona en la sección “C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos”, se identificó evidencia de no inferioridad del nab-paclitaxel respecto al paclitaxel, por lo que, no se disminuyó por evidencia indirecta. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes con estado PD-L1 $\geq 1\%$, se reportaron resultados para puntos de corte de PD-L1:1 a 49% y PD-L1: $\geq 50\%$. Para propósitos de la presente ETS-EMC no se consideraron estos resultados puesto que fueron análisis no especificados en el protocolo del estudio. Además, la población de la pregunta clínica validada no especifica el estado de PD-L1.

2. Sobrevida global a una mediana de seguimiento de 56.9 meses (rango: 49.9 a 66.2 meses)

Novello et al. (2023) (32) reportaron los resultados a una mediana de seguimiento de 56.9 meses (rango: 49.9 a 66.2) cuando ocurrieron 473 muertes en la población por ITT. La mortalidad fue de 80.9% (225/278) en el grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia comparado con 88.3% (248/281) en el grupo de placebo más quimioterapia. El equipo metodológico calculó un RR de 0.92 (IC al 95 %: 0.85 a 0.98). La mediana de sobrevida reportada fue 17.2 meses (IC 95%: 14.4 a 19.7) y 11.6 meses (IC 95%: 10.1 a 13.7) para el grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio y se permitió el cruce de tratamientos en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre

el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la supervivencia global en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo a una mediana de seguimiento de 56.9 meses.

Al igual que los resultados del análisis final de estudio, a los 5 años aproximadamente de seguimiento, se identificó diferencias en los resultados de la supervivencia global según el estado de expresión de PD-L1. En los pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ la mortalidad fue de 78.4% (138/176) y 90.4% (160/177) en la población que recibió pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 0.87 (IC 95%: 0.79-0.95). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio y se permitió el cruce de tratamientos en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la supervivencia global en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y estado PD-L1 $\geq 1\%$ a una mediana de seguimiento de 56.9 meses.

En los pacientes con PD-L1 $< 1\%$ hubo una mortalidad de 87.4% (83/95) y 85.9% (85/99) en el grupo de pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 1.02 (IC 95%: 0.91 a 1.14). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio, y se permitió el cruce de tratamientos en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la supervivencia global en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y estado PD-L1 $< 1\%$ a una mediana de seguimiento de 56.9 meses.

3. Calidad de vida

Mazieres et al. (2020) (33) reportaron la calidad de vida mediante EORTC QLQ-C30. Para el ítem de Estado de Salud Global/Calidad de Vida, la media del cambio desde el basal hasta la semana 18 de tratamiento fue de +4.3 puntos (IC 95%: +1.7 a +6.9) y de -0.6

puntos (IC 95%: -3.3 a +2.2) en aquellos que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. La diferencia entre grupos en el puntaje global de la calidad de vida fue de +4.9 puntos (IC 95%: +1.4 a +8.3, $p=0.006$). Cabe mencionar que más puntos obtenidos en el cuestionario indican mejor calidad de vida. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia comparado con placebo más quimioterapia se clasificaron como mejorados (36.2% frente a 27.7%) y menos como deteriorados (22.8 % frente a 31.3 %) en la semana 18. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 1 nivel por imprecisión y 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste puesto que solo el 69.2 % y el 58.3 % de los grupos intervención y control, respectivamente, completaron el cuestionario EORTC QLQC-30 a la semana 18; riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio y a que se permitió el cruce de tratamientos solo en el brazo control con apertura del ciego implicando posible sesgo de realización y detección; y sesgo de notificación). Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la calidad de vida en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo hasta la semana 18 de tratamiento.

Cabe mencionar que no se reportó los resultados según el tipo de taxano, por lo que incluye a pacientes que recibieron paclitaxel o nab-paclitaxel. Asimismo, no se reportó los resultados según el estado de PD-L1.

4. Eventos adversos serios (EAS)

Según lo reportado en ClinicalTrial.gov sobre el ECA KEYNOTE-407, al 3 de abril del 2018 (fecha de corte de los datos del segundo análisis interino) o hasta 19 meses de seguimiento, la incidencia de EA serios fue de 40.65 % (113/278) y 38.21 % (107/280) en quienes recibieron pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico un RR de 1.06 (IC 95%: 0.87 a 1.31). Los EAS más frecuentes fueron neutropenia febril 15/278 (5.40%) versus 10/280 (3.57%), neumonía 16/278 (5.76%) versus 17/280 (6.07%), trombocitopenia 5/278 (1.80%) versus 3/280 (1.07%), anemia 5/278 (1.80%) versus 8/280 (2.86%), colitis 6/278 (2.16%) versus 1/280 (0.36%), diarrea 7/278 (2.52%) versus 6/280 (2.14%) y muerte 4/278 (1.44%) versus 3/280 (1.07%) en el grupo de intervención y comparador, respectivamente. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes

recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio, y se permitió el cruce de tratamientos solo en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la sobrevida global en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo a 19 meses de seguimiento aproximadamente.

5. Eventos adversos de grado 3 a más a una mediana de seguimiento de 7.8 meses (rango: 0.1 a 19.1 meses)

Paz-Ares et al. (2018) (30) reportaron resultados de eventos adversos de grado 3 a más según el tipo de taxano a una mediana de seguimiento de 7.8 meses. Para el grupo de interés de la presente evaluación, es decir pacientes que recibieron paclitaxel como taxano, se evidenció al menos un evento adverso de grado 3 o más en el 63.9% (108/169) y 59.3% (99/167) en quienes recibieron pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 1.08 (IC 95%: 0.91 a 1.28). En el grupo de combinación con pembrolizumab los EA más frecuentes fueron neutropenia 15.4%, anemia 10.1%, trombocitopenia 5.3%, fatiga 4.1% y diarrea 4.1%. En el grupo de combinación con placebo los EA fueron neutropenia 17.4%, anemia 12.6%, trombocitopenia 5.4%, astenia 4.2%, fatiga 3.6%. Los eventos adversos inmunomediados y/o reacciones a la infusión de grado 3 o más fueron 10.7 % (18/169) en el grupo de intervención (los más frecuentes fueron neumonitis, reacciones a la infusión y colitis 2.4% cada una y nefritis 1.2%) y 2.4% (4/167) en el grupo control (reacciones a la infusión 0.6% y colitis 1.2%). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo muy serio (sesgo de desgaste, riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión diferentes al tratamiento del estudio, y se permitió el cruce de tratamientos solo en el brazo control) y 1 nivel por imprecisión. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en los eventos adversos grado 3 a más en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo a una mediana de seguimiento de 7.8 meses.

Con el fin de identificar diferencias entre los pacientes que recibieron nab-paclitaxel y paclitaxel para este desenlace, se evaluó el efecto en el grupo de pacientes que recibieron nab-paclitaxel. Se evidenció al menos un evento adverso de grado 3 o más en el 78.9% (86/109) y 81.4% (92/113) en quienes recibieron pembrolizumab más quimioterapia y

placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 0.97 (IC 95%: 0.85 a 1.10). Se evidenció que los intervalos de confianza al 95% del efecto relativo en el grupo de pacientes que recibió paclitaxel y en el grupo que recibió nab-paclitaxel se superponen, por lo que no existiría diferencia entre ambos grupos. Por ello, no se consideró como evidencia indirecta los resultados de seguridad en toda la población para la presente ETS-EMC.

Es importante recalcar que no se reportó información de seguridad por subgrupo según tipo de taxano a una mediana de seguimiento de 14.3 (análisis final según protocolo) y 56.9 meses. Por último, se debe mencionar que no se reportaron los desenlaces de seguridad según el estado de PD-L1 a ningún tiempo de seguimiento.

6. Eventos adversos de grado 3 o 4 a una mediana de seguimiento de 14.3 meses (rango 0.1 a 31.3 meses)

Paz-Ares et al. (2020)(31) reportaron al menos un eventos adversos de grado 3 o más en el 74.1% (206/278) y 69.6% (195/280) de aquellos pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 1.06 (IC al 95 %: 0.96 a 1.18). Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia 15.8% versus 20.7%, neutropenia 23% versus 24.6%, trombocitopenia 8.3% versus 6.8% en grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. Los eventos adversos inmunomediados y/o reacciones a la infusión de grado 3 o más fueron 13.3% (37/278) en el grupo de intervención (los más frecuentes fueron neumonitis 3.2%, colitis 2.5%, hepatitis 2.3% y reacciones de infusión 1.8%) y 3.2% (9/280) en el grupo control (colitis y pneumonitis 1.1% cada uno, reacciones de infusión 0.4%).

7. Eventos adversos de grado 3 o 4 mediana de 56.9 meses de seguimiento (rango: 49.9 a 66.2 meses)

Novello et al. (2023) (37) reportaron al menos un evento adverso de grado 3 o más en el 74.8% (208/278) y 70.0% (196/280) de aquellos pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. El equipo metodológico calculó un RR de 1.07 (IC al 95 %:0.96 a 1.18). Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia 15.8% versus 20.7%, neutropenia 23% versus 24.6%, trombocitopenia 8.3% versus 6.8 en grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia y placebo más quimioterapia, respectivamente. Los eventos adversos inmunomediados y/o reacciones a la infusión de grado 3 o más fueron 13.3 % (37/278) en el grupo de



intervención (los más frecuentes fueron neumonitis 3.3%, colitis 2.5%, hepatitis 2.2% y reacciones de infusión 1.8%) y 3.2% (9/280) en el grupo control (los más frecuentes fueron colitis y pneumonitis 1.1.% cada uno, reacciones de infusión 0.4%).

Investigar para proteger la salud

Tabla 7. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo Intervención: Pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel Comparador: Carboplatino y paclitaxel Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrevida global a una mediana de seguimiento de 14.3 meses (resultados finales): ECA KEYNOTE-407, Paz-Ares et al. 2020 ➤ Sobrevida global a una mediana de seguimiento de 56.9 meses: ECA KEYNOTE-407, Novello et al. 2023 ➤ Calidad de vida a las 18 semanas: ECA KEYNOTE-407, Mazieres et al. 2020 ➤ Eventos adversos serios ≈ 19 meses de seguimiento: ECA KEYNOTE-407, ClinicalTrial.gov ➤ Eventos adversos grado 3 a más a una mediana de seguimiento de 7.8 meses: ECA KEYNOTE-407, Paz-Ares et al. 2018 ➤ Eventos adversos grado 3 a más a una mediana de seguimiento de 14.3 meses: ECA KEYNOTE-407, Paz-Ares et al. 2020 ➤ Eventos adversos grado 3 a más a una mediana de seguimiento de 56.9 meses: ECA KEYNOTE-407, Novello et al. 2023 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel (n=278)	Comparación: Placebo más carboplatino y paclitaxel (n=281)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida global (mediana de seguimiento de 14.3 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase 3	Mortalidad: 60.4% (a)	Mortalidad: 70.1% (197/281)	RR: 0.86 (0.76 a 0.97)	- 10 % (-17 % a -2 %) [98 menos por cada 1000 (de 168 menos a 21 menos)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo, al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre la supervivencia global a una mediana de seguimiento de 14.3 meses es muy incierto.
			Mediana: 17.1 meses (IC 95 %: 14.4 a 19.9)	Mediana: 11.6 meses (IC 95 %: 10.1 a 13.7)	-	Diferencia de medianas +5.5 (IC 95 %: NR)		
			Pacientes PD-L1* ≥ 1%					
			Mortalidad: 100/176 (56.8%)	Mortalidad: 123/177 (69.5%)	RR:0.82 (0.70 a 0.96)	- 13 % (-21% a -3%) [125 menos por cada 1000 (de 208 menos a 28 menos)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y PD-L1 ≥ 1%, al brindar pembrolizumab más carboplatino y

Investigar para proteger la salud

			Mediana: 18.9 meses (IC 95 %: 14.0 a 22.2)	Mediana: 12.8 meses (IC 95 %: 9.5 a 14.7)	-	Diferencia de medianas: +6.1 (IC 95 %: NR)		paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre la sobrevida global a una mediana de seguimiento de 14.3 meses es muy incierto.			
Pacientes PD-L1<1%											
			Mortalidad: 64/95 (67.4%)	Mortalidad: 71/99 (71.7%)	RR: 0.94 (0.78 a 1.13)	- 4 % (-16% a +9%) [43 menos por cada 1000 (de 158 menos a 93 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y PD-L1<1%, al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre la sobrevida global a una mediana de seguimiento de 14.3 meses es muy incierto.			
			Mediana: 15.0 meses (IC 95 %: 13.2 a 19.4)	Mediana: 11.0 meses (IC 95 %: 8.7 a 13.8)	-	Diferencia de medianas: +4 (IC 95 %: NR)					
Sobrevida global (mediana de seguimiento de 56.9 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase 3	Mortalidad: 80.9% (225/278)	Mortalidad: 88.3% (248/281)	RR: 0.92 (0.85 a 0.98)	- 7% (-13% a -2%) [71 menos por cada 1000 (de 132 menos a 18 menos)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo, al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre la sobrevida global a una mediana de seguimiento de 56.9 meses es muy incierto.			
			Mediana: 17.2 meses (IC 95 %: 14.4 a 19.7)	Mediana: 11.6 meses (IC 95 %: 10.1 a 13.7)	-	Diferencia de medianas: +5.6% (IC 95 %: NR)					
			Pacientes PD-L1 ≥ 1%								
						Mortalidad: 78.4% (138/176)	Mortalidad: 90.4% (160/177)	RR: 0.87 (0.79 a 0.95)	- 12 % (-19% a -5%) [118 menos por cada 1000 (de 190 menos a 45 menos)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y PD-L1 ≥ 1%, al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre la sobrevida global a una mediana de seguimiento de 56.9 meses es muy incierto.
			Mediana: 18.7 meses	Mediana: 12.8 meses		Diferencia de medianas: +5.9 %					

Investigar para proteger la salud

			(IC 95 %: 14.0 a 21.7)	(IC 95 %: 9.5 a 14.7)		(IC 95 %: NR)		
Pacientes PD-L1<1%								
			Mortalidad: 87.4% (83/95)	Mortalidad: 85.9% (85/99)	RR: 1.02 (0.91 a 1.14)	+2 % (-8% a +12%) [17 más por cada 1000 (de 77 menos a 120 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo y PD-L1<1%, al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre la sobrevida global a una mediana de seguimiento de 56.9 meses es muy incierto.
			Mediana: 15.0 meses (13.2 a 19.4)	Mediana: 11.0 meses (8.7 a 13.8)	-	Diferencia de medianas: +4% (IC 95 %: NR)		
Calidad de vida medida con el cuestionario EORTC QLQ C-30** (semana 18) [a más puntos, mejor calidad de vida]	CRÍTICO	1 ECA fase 3	n=276 Puntaje global [§] : +4.3 puntos (IC 95 %: +1.7 a +6.9)	n=278 Puntaje global [§] : -0.6 puntos (IC 95 %: -3.3 a +2.2)		Diferencia en el puntaje global [§] : +4.9 puntos (IC 95 %: +1.4 a +8.3)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre la calidad de vida hasta la semana 18 de seguimiento es muy incierto.
Eventos adversos serios (19 meses de seguimiento aproximadamente)	CRÍTICO	1 ECA fase 3	n=278 40.65 % (113/278)	n=280 38.21 % (107/280)	RR: 1.06 (0.87 a 1.31)	+ 2.3 % (-5.0 % a +11.8 %) [23 más por cada 1000 (de 50 menos a 118 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,e}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre los eventos adversos serios a un seguimiento de 19 meses aproximadamente es muy incierto.
Eventos adversos grado 3 a más (mediana de seguimiento de 7.8 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase 3	n=169 63.9% (108/169)	n=167 59.3% (99/167)	RR: 1.08 (0.91 a 1.28)	+ 5% (-5 % a +17 %) [50 más por cada 1000 (de 50 menos a 170 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{e,f}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre los eventos adversos grado 3 a más a

Investigar para proteger la salud

								una mediana de seguimiento de 7.8 meses es muy incierto.
Eventos adversos grado 3 a más (mediana de seguimiento de 14.3 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase 3	n=278 74.1 % (206/278)	n=280 69.6 % (195/280)	RR: 1.06 (0.96 a 1.18)	+ 4.2 % (-3 % a +13 %) [42 más por cada 1000 (de 28 menos a 125 más)]	⊕○○○ MUY BAJA _{a,f}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre los eventos adversos grado 3 a más a una mediana de seguimiento de 14.3 meses es muy incierto.
Eventos adversos grado 3 a más (mediana de seguimiento de 56.9 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase 3	n=280 74.8 % (208/278)	n=280 70.0% (196/280)	RR: 1.07 (0.96 a 1.18)	+ 5% (-3% a +13%) [49 más por cada 1000 (de 28 menos a 126 más)]	⊕○○○ MUY BAJA _{c,f}	En pacientes adultos con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo al brindar pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de placebo más carboplatino y paclitaxel, el efecto sobre los eventos adversos grado 3 a más a una mediana de seguimiento de 56.9 meses es muy incierto.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RR: Riesgo relativo; NR: no reportado; PD-L1: Ligando de muerte celular programada 1; CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ALK: cinasa del linfoma anaplásico; EORTC QLQ C-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30

* Estado del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) evaluado según Puntuación de Proporción Tumoral (TPS, por sus siglas en inglés).

** Se consideró como evidencia los resultados del ítem de sobre estado de salud global/calidad de vida del instrumento EORTC QLQ C-30, puesto que fue el desenlace priorizado en la pregunta clínica. Se reporta la media del cambio en el puntaje del cuestionario desde el basal a la semana 18.

§ Diferencia de la puntuación media (mínimos cuadrados).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyeron 2 niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio. En primer lugar, debido al sesgo de desgaste. A una mediana de seguimiento de 14.3 meses, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento asignado fue de 77.3% y 97.2% en los brazos de intervención y control, respectivamente. La proporción fue diferente entre ambos brazos del estudio ($p < 0.001$). De estos pacientes el 32% y el 59.4%, respectivamente, recibieron un tratamiento posterior por progresión de la enfermedad. Al tiempo de seguimiento de este análisis final, un 8.3% (23/278) y 0.7% (2/281), respectivamente, habían completado todas las dosis del tratamiento, mientras que un 14.4% (40/278) y 1.8% (5/281) continuaban recibiendo al menos 1 componente del tratamiento asignado. En segundo lugar, un 40.5% (114) de pacientes del brazo control pasaron a una fase de cruzamiento y recibieron pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes recibieron tanto el control como la intervención.

b. Se disminuyó 1 nivel de evidencia por imprecisión debido a que el IC del efecto absoluto cruza el umbral clínico establecido previamente. Para el desenlace sobrevida global, en términos de tiempo de supervivencia, el estudio no brindó información suficiente para realizar el cálculo del IC 95% de la diferencia absoluta de medianas, por lo que se tuvo en consideración el pequeño tamaño de muestra al penalizar por imprecisión.

Investigar para proteger la salud

- c. Se disminuyeron 2 niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio. En primer lugar, debido a sesgo de desgaste. A los 5 años de seguimiento, aproximadamente, solo un 19.8% (55/278) de pacientes del grupo intervención había completado el tratamiento. El 39.2% y 61.4% del grupo de intervención y control, respectivamente, progresaron y recibieron una terapia subsecuente que no correspondía a tratamientos del estudio (inmunoterapias anti-PD-L1, otras combinaciones de quimioterápicos, agentes citotóxicos en monoterapia, quimioterapia más inhibidores del factor de crecimiento endotelial 2, inhibidor de tirosina quinasa, entre otros) hasta una sexta terapia posterior. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento posterior fue diferente entre los brazos. En segundo lugar, un 41.8% (117) de pacientes del brazo control pasaron a una fase de cruzamiento y recibieron pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes recibieron tanto el control como la intervención.
- d. Se disminuyeron 2 niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio. En primer lugar, debido al sesgo de desgaste. Se reportaron los resultados para este desenlace con punto de corte abril del 2018 (segundo análisis interino) con una mediana de 7.8 meses de seguimiento. A este tiempo de seguimiento un 56.5% (157/278) y 74.02% (208/281) del grupo intervención y control, respectivamente discontinuaron el tratamiento asignado. A la semana 18, solo el 69.2 % y el 58.3 % de los grupos intervención y control, respectivamente, completaron el cuestionario EORTC QLQC-30. Si bien se describe que el análisis de la calidad de vida incluyó a 276/278 (99.3 %) del grupo intervención y 278/281 (98.9 %) del grupo control, lo cual corresponde a aquellos que completaron el cuestionario a nivel basal, solo se tuvo información de la calidad de vida de un menor porcentaje de pacientes a la semana 18. En segundo lugar, hubo sesgo de realización y detección incierto por la fase de cruzamiento con apertura del ciego (26.7% de pacientes del brazo control a 7.8 meses de mediana de seguimiento). No queda claro el porcentaje de pacientes que pasaron a la fase de cruzamiento hasta la semana 18 (tiempo de reporte del desenlace) y que respondieron el cuestionario. Por último, se identificó sesgo de notificación, puesto que según el protocolo se debió evaluar el desenlace calidad de vida hasta las 48 semanas. Sin embargo, solo se ha reportado los resultados a la semana 18 habiéndose ya publicado resultados de sobrevida global y seguridad a los 5 años de seguimiento.
- e. Se disminuyeron 2 niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio. En primer lugar, debido al sesgo de desgaste. El estudio reportó los resultados para la población de seguridad (aquellos que recibieron al menos 1 dosis del medicamento), el cual fue 278 y 280 para la intervención y control, respectivamente (solo 1 pacientes de los aleatorizados al control no fue considerado). Sin embargo, el porcentaje de pérdidas fue mayor que el 10% en cada brazo, puesto que el 56.5% y 74.02% en el brazo intervención y control, respectivamente, discontinuaron el tratamiento. En segundo lugar, el 26.7% recibieron una fase de cruzamiento en el brazo control, pasando a recibir pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes pudieron haber recibido tanto el control como la intervención. Asimismo, se consideró relevante el sesgo de realización y detección que pudo introducir la apertura del ciego posterior al cruzamiento para este desenlace. Por último, para el desenlace de eventos adversos serios, se evidenció sesgo de notificación puesto que ninguno de los artículos publicados sobre los resultados del estudio KEYNOTE-407 reportaron dicho desenlace. Llama la atención que solo los eventos adversos de cualquier grado y grado 3 a 5 se presenten en las publicaciones.
- f. Se disminuyó 1 nivel de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto es amplio e incluye tanto un beneficio como un daño.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global y los eventos adversos serios tuvieron una certeza de evidencia muy baja, al igual que los desenlaces importantes. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo” (38), si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces ésta se vuelve la certeza global de la evidencia para apoyar una recomendación. En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada muy baja.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Luego de la búsqueda de información no se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (pacientes con CPCNP metastásico de tipo escamoso). En ese sentido se optó por ampliar la selección de estudios a pacientes con CPCNP metastásico, indistintamente del tipo histológico, considerando que se podría esperar preferencias similares entre los pacientes con CPCNP metastásico en general. A continuación, se describen los estudios identificados:

Se identificaron dos estudios que reportan que los pacientes con CPCNP avanzado sobrestiman su sobrevida y esto puede influir en sus decisiones terapéuticas. Un estudio se encontró que todos los pacientes con CPCNP metastásico evaluados (n=20) pensaban que su enfermedad era curable (39), lo cual puede afectar su expectativa de vida a mediano plazo. Otro estudio encontró que los pacientes con cáncer de pulmón metastásico sobrestiman sus probabilidades de supervivencia y estas estimaciones pueden influir en sus preferencias sobre las terapias médicas. Así, reportó que los pacientes que pensaban que iban a vivir al menos 6 meses tenían más probabilidades de favorecer la terapia para prolongar la vida sobre la atención reconfortante en comparación con pacientes que pensaban que había al menos un 10% de posibilidades de no vivir 6 meses (odds ratio [OR]: 2.6; IC 95%: 1.8 a 3.7). Este OR fue más alto (8.5; IC del 95 %: 3.0 a 24.0) entre los pacientes que estimaron su probabilidad de supervivencia a 6 meses en más del 90 % pero cuyos médicos la estimaron en el 10 % o menos. Los pacientes sobrestimaron sus posibilidades de sobrevivir 6 meses, mientras que los médicos estimaron el pronóstico con bastante precisión. Los pacientes que preferían la terapia para prolongar la vida tenían más probabilidades de someterse a un tratamiento agresivo,

pero, controlando los factores pronósticos conocidos, su supervivencia a los 6 meses no fue mejor (40).

Yong et al. (2022) evaluaron a 308 pacientes con CPCNP metastásico y sus cuidadores (n=166) para conocer sus preferencias en la elección de tratamientos mediante un experimento de elección discreta. Para ello se consultó sobre los atributos de cada tratamiento, los encuestados eligieron entre perfiles de tratamiento hipotéticos, con 7 atributos asociados con el tratamiento de primera línea, incluida la sobrevida global, la supervivencia libre de progresión, eventos adversos seleccionados y el régimen (cuidadores). Sobre los pacientes, la edad promedio fue 63.6 años, 52.9% fueron varones, 59% fueron blancos, 18% fueron hispanos y 70% no sabía o no había discutido su estado PD-L1. Los resultados mostraron que los pacientes y sus cuidadores valoraron más el aumento de la sobrevida global de 11 a 30 meses (en primer lugar, con 36%) y la disminución del riesgo de un EA grave de grado 3/4 que puede conducir a la hospitalización del 70 % al 18% (en segundo lugar, con 31.9%). Estos atributos fueron más del doble de importantes para ambos grupos de encuestados que los otros atributos medidos (náuseas todos los grados: 9.6%; sobrevida libre de progresión de 5 a 10 meses: 7.4%; neuropatía todos los grados: 5.8%; fatiga grado 3/4: 4.9%; neumonitis todos los grados: 4.5%). Los pacientes y los cuidadores aceptarían el aumento en el riesgo de un EA grave grado 3/4 que podrían llevar a hospitalización de 18% al 70 % si la sobrevida global aumentara en 16.8 meses; o aceptarían el aumento de náuseas de todos los grados de 10% al 69% si la sobrevida aumentara en 4.0 meses. Los atributos menos valorados fueron todos los grados de neumonitis (pacientes) y todos los grados de erupción cutánea (cuidadores) (41).

Los resultados de la revisión bibliográfica sirvieron para confirmar la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC (ver **Tabla 4**). Cabe recalcar que no se pudo contactar con ningún paciente, familiar o cuidador para conocer la importancia relativa que les otorgan a los desenlaces.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia(38). Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el Grupo de Trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de diferenciar entre

magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande como se detalla en la sección de métodos.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS-EMC o en poblaciones similares. Producto de la búsqueda, se encontraron tres estudios que proporcionaron información indirecta de las diferencias mínimas importantes para los desenlaces de sobrevida global y calidad de vida. La información sobre las diferencias mínimas importantes fue presentada al Grupo de Trabajo (ver **Tabla 8**).

Tabla 8. Umbrales propuestos como referencia según la literatura revisada

Desenlace	Diferencia mínima importante	Comentario	Fuente
Sobrevida global	4 a 6 meses	Si bien el artículo no referencia puntualmente a pacientes con CPCNP de tipo escamoso, proporciona un rango de relevancia clínica para la supervivencia global que el grupo metodológico consideró importante evaluar.	Jenei K et al. Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward. 2022 (42)
	16.8 a 1.0 meses	La población fueron pacientes de 18 a 94 años de edad con CPCNP metastásico (estadio IV) sin distinción por histología. Corresponde a un experimento de elección discreta que evaluó la preferencia de los pacientes por un tratamiento u otro. La mejora de la mediana de SG aceptable estuvo sujeta a los eventos adversos presentados. Así, se identificó que tanto los cuidadores como los pacientes podrían requerir una mejora en la mediana de SG de 16.8, 4.0, 2.2, 1.0 y 1.0 meses para aceptar un incremento en el riesgo de EA grado 3 a 4 que puedan ocasionar hospitalización entre el 18% a 70%, de náuseas (todos los grados) entre 10% a 69%, de neuropatía (todos los grados) entre 5% a 39%, fatiga (grado 3 a 4) entre 1% a 12% y neumonitis (todos los grados) entre 1% a 8%, respectivamente.	Yong C, Cambron-Mellott MJ, Seal B, et al. Patient and Caregiver Preferences for First-Line Treatments of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Discrete Choice Experiment. Patient Preference Adherence. 2022;15(16):123-135(41)
Calidad de vida	Mejora: +4.0 Deterioro: -4.0	La población incluyó a pacientes con CPCNP en estadio IIIB o IV previamente no tratados con histología escamosa. El instrumento utilizado fue European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), escala Calidad de Vida /Estado de Salud Global.	Koller M, Musoro JZ, Tomaszewski K, et al. Minimally important differences of EORTC QLQ-C30 scales in patients with lung cancer or malignant pleural mesothelioma - Interpretation guidance derived from two randomized EORTC trials. Lung Cancer. 2022;167:65-72.(43)

Desenlace	Diferencia mínima importante	Comentario	Fuente
Eventos adversos serios	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para este desenlace de manera directa o indirecta.		

Abreviaturas: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire.

El 26 de enero del 2024, se llevó a cabo la reunión para la determinación de los umbrales de significancia clínica para cada desenlace crítico. En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (INEN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública del Seguro Integral de Salud (SIS).

Para el desenlace de sobrevida global no se identificó evidencia que reporte los U1, U2 y U3. Tampoco estudios que reporten la DMI en la población de interés. Por lo que, se reportaron los estudios que proporcionaron información indirecta al Grupo de Trabajo (ver **Tabla 8**) y a partir de ello, el Grupo de Trabajo consensuó el U1. Durante el diálogo, la representante de la Red oncológica Nacional hizo referencia a un estudio basado en consenso de expertos elaborado por American Society of Clinical Oncology que menciona que una mejora de 2.5 a 3 meses en la mediana de SG podría ser clínicamente importante partiendo de una mediana de sobrevida global basal de 10 meses(44). El equipo metodológico recalzó que la evidencia sobre la DMI debería partir de la perspectiva de los pacientes, por lo que esta información tendría que ser considerada de forma referencial.

Respecto a calidad de vida, se identificó un estudio que reportó la DMI (U1) a partir de una población extrapolable a la población de interés. Al no haberse identificado evidencia sobre el segundo y tercer umbral, se decidió establecer solo el primer umbral. A continuación, se detallan los umbrales clínicos establecidos para cada desenlace crítico:

Tabla 9. Determinación de umbrales para cada desenlace crítico.

Desenlace	Efecto esperado con carboplatino y paclitaxel*	Dirección del efecto	Efecto esperado con pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel			
			Trivial	Pequeño	Moderado	Grande

Sobrevida-mortalidad	70.1 % (mediana de seguimiento de 14.3 meses)	Beneficio	Disminución absoluta de mortalidad < 5 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 5 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 10 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 15 %
		Daño	Incremento absoluto de mortalidad < 5 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 5 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 10 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 15 %
Sobrevida - tiempo de supervivencia	11.6 meses (mediana de seguimiento de 14.3 meses)	Beneficio	Incremento de la supervivencia < 2.5 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 2.5 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 5 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 7.5 meses
		Daño	Disminución de la supervivencia < 2.5 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 2.5 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 5 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 7.5 meses
Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30**	-	Beneficio	Incremento de la calidad de vida < 4 puntos	Incremento de la calidad de vida ≥ 4 puntos	No se encontraron umbrales para esta clasificación	No se encontraron umbrales para esta clasificación
		Daño	Disminución de la calidad de vida < 4 puntos	Disminución de la calidad de vida ≥ 4 puntos	No se encontraron umbrales para esta clasificación	No se encontraron umbrales para esta clasificación
Eventos adversos serios	38.21 % (seguimiento: 19 meses)	Beneficio	Disminución absoluta de eventos adversos serios < 3 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 3 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 6 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 9 %
		Daño	Incremento absoluto de eventos adversos serios < 3 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 3 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 6 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 9 %

Abreviaturas: QT: quimioterapia; EORTC QLQ-C30: escala European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire.

* Los efectos esperados con carboplatino y paclitaxel fueron obtenidos del estudio KEYNOTE-407 (análisis final según protocolo)(31) y de la información reportada en la página web ClinicalTrials.gov.

** La DMI se estableció según los resultados del estudio Koller et al. (2022) para la diferencia entre grupos según el método basado en el ancla(43)

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en comparación con carboplatino y paclitaxel como tratamiento para pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 12 de febrero del 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Equipo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la IPRESS solicitante (INEN), la Dirección General de Aseguramiento e

Intercambio Prestacional (DGAIN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN) y las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) – Seguro Integral de Salud (SIS).

En función de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la población de interés, presentado de manera detallada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Tabla 9**), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (ver **Tabla 10**).

Tabla 10. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel comparado con carboplatino y paclitaxel

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global según incidencia de muertes (mediana de seguimiento de 14.3 meses) [CRÍTICO]	En la población total: - 10 % (-17 % a -2 %) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud moderada con certeza de evidencia muy baja .
	En pacientes PDL1 ≥1%: - 13 % (-21% a -3%) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud moderada con certeza de evidencia muy baja .
	En pacientes PD-L1 <1%: - 4 % (-16% a +9%) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud trivial con certeza de evidencia muy baja
Sobrevida global según incidencia de muertes (mediana de seguimiento de 56.9 meses) [CRÍTICO]	En la población total: - 7 % (-13% a -2%) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud pequeña con certeza de evidencia muy baja .
	En pacientes PD-L1 ≥1%: - 12 % (-19% a -5%) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud moderada con certeza de evidencia muy baja .
	En pacientes PD-L1 <1%: +2 % (-8% a +12%) Muy baja ⊕○○○	Daño de magnitud trivial con certeza de evidencia muy baja .
Sobrevida global según tiempo de supervivencia (mediana de seguimiento de 14.3 meses) [CRÍTICO]	En la población total: +5.5 (NR) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud moderada con certeza de evidencia muy baja .
	En pacientes PD-L1 ≥1%: +6.1 (NR) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud moderada con certeza de evidencia muy baja
	En pacientes PD-L1 <1%: +4 (NR) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud pequeño con certeza de evidencia muy baja
	En la población total: +5.6 (NR)	Beneficio de magnitud moderado con certeza de evidencia muy baja

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global según tiempo de supervivencia (mediana de seguimiento de 56.9 meses) [CRÍTICO]	Muy baja ⊕○○○	
	En pacientes PD-L1 ≥1%: +5.9 (NR) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud moderada con certeza de evidencia muy baja
	En pacientes PD-L1 <1%: +4 (NR) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud pequeño con certeza de evidencia muy baja
Calidad de vida medido con EORTC QLQ C-30 a las (hasta la semana 18) [CRÍTICO]	+4.9 puntos (+1.4 a +8.3) Muy baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud pequeña con certeza de evidencia muy baja
Eventos adversos serios (~19 meses aproximadamente) [CRÍTICO]	+ 2.3% (-5.0 % a +12 %) Muy baja ⊕○○○	Daño de magnitud trivial con certeza de evidencia muy baja

Abreviaturas: IC: Intervalo de Confianza; NR: No reportado por el estudio; EORTC QLQ C-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1: Ligando de muerte celular programada 1.

D. Magnitud de los efectos deseables (beneficios).

Con la información detallada en la **Tabla 10**, se pidió al Grupo de Trabajo emitir su juicio sobre la magnitud global de los efectos deseables. Se le solicitó al Grupo de Trabajo responder: ¿cuál sería la magnitud esperada de los efectos deseables (beneficios) del pembrolizumab más quimioterapia con respecto a la quimioterapia? El equipo técnico de CETS-INS reiteró las limitaciones de la evidencia, especialmente, el alto riesgo de sesgos debido a la frecuencia de pacientes que discontinuaron el tratamiento en ambos brazos de tratamiento, su preocupación respecto al cruzamiento que hubo en los pacientes que recibieron el control, además de la imprecisión del estimado reportado en todos los puntos de corte de tiempo. Asimismo, el equipo metodológico reiteró su preocupación por la tendencia en el incremento de la mortalidad en pacientes con estado PD-L1 <1% mientras que en pacientes PD-L1 ≥ 1% se observa que la magnitud del efecto moderado se mantuvo a un seguimiento de aproximadamente 5 años.

La recomendación del equipo técnico de CETS-INS fue concluir en que los efectos son muy inciertos (juicio de efectos deseables “no lo sé”), para los resultados que reporta la evidencia debido a la certeza de la evidencia muy baja y a tomar con cautela los resultados desfavorables en pacientes con estado PD-L1 <1%.

Pese a estas advertencias para la adecuada interpretación de los resultados y sus limitaciones, el panel calificó la magnitud de los efectos deseables como “moderado” independientemente del estado de PD-L1 por mayoría de votos. Se realizó la votación dos veces debido a que en la primera votación no hubo consenso. Finalmente, tres miembros, concluyeron en beneficios “moderados” para todos los pacientes independientemente del estado PD-L1. Un miembro consideró beneficios “moderados” en pacientes con $PD-L1 \geq 1\%$. Dos miembros consideraron el juicio “no lo sé” debido a la incertidumbre en los resultados del estudio.

E. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

Con la información reportada en la **Tabla 10**, se pidió al Grupo de Trabajo emitir su juicio sobre la magnitud global de los efectos indeseables. Se le solicitó al Grupo de Trabajo responder: ¿cuál sería la magnitud esperada de los efectos indeseables (daños) del pembrolizumab más quimioterapia con respecto a la quimioterapia? Al igual que para los efectos deseables, la recomendación del equipo metodológico del CETS-INS fue concluir en que los efectos son muy inciertos (juicio de efectos indeseables “no lo sé”), para los resultados que reporta la evidencia debido a la certeza de la evidencia muy baja.

Finalmente, el Grupo de Trabajo concluyó que la magnitud de los efectos indeseables es trivial por mayoría de votos. Cuatro miembros concluyeron en daños “trivial” mientras que dos miembros consideraron “no lo sé” debido a la incertidumbre en los resultados del estudio. Además de los resultados para el desenlace crítico eventos adversos serios, se tuvo en consideración los resultados para el desenlace importante de eventos adversos grado 3 a más. El Grupo de Trabajo consideró que, si bien la certeza de evidencia fue muy baja para todos los resultados, el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel mostró una tendencia al daño en estos desenlaces.

F. Balance entre los efectos deseables e indeseables.

Con la información previa se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (pembrolizumab más quimioterapia) o al comparador (quimioterapia)? Al igual que en la valoración de la magnitud de los efectos deseables e indeseables, el equipo metodológico recomendó concluir que el balance de efectos es incierto (juicio sobre el balance de efectos deseables e indeseables “no lo sé”), debido a la certeza muy baja de la evidencia,

lo cual implica incertidumbre respecto a los resultados. Pese a ello, el Grupo de Trabajo consideró que el balance de los efectos “probablemente favorece la intervención” por mayoría de votos. No se obtuvo un consenso en la valoración inicial, por lo que se sometió el juicio a votación. Cuatro miembros el Grupo de Trabajo votaron por la opción “probablemente favorece la intervención” y dos miembros consideraron “no lo sé” debido a la certeza de la evidencia.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada (38). Teniendo en consideración ello, la decisión del Grupo de Trabajo fue considerar a pembrolizumab más quimioterapia como una tecnología no innovadora por mayoría de votos.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas(38). Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios que evalúen el impacto del uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la equidad en salud para los pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo realizados en Perú o en otro país de América Latina.

Se le pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Se concluyó que el uso de la tecnología sanitaria probablemente aumenta la equidad por mayoría de votos. El representante de la institución solicitante (INEN) mencionó que la disponibilidad de la tecnología sanitaria evaluada aumentaría el acceso de la población a un tratamiento que ya es indicación en otros lugares. Asimismo, mencionó que el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel no requiere mayores equipos o supervisión adicional que lo que se requiere para el uso de carboplatino y paclitaxel. La representante de DPCAN mencionó que la prueba necesaria para la establecer el estado de PD-L1 está disponible de manera centralizada, por lo que habrían pacientes que no pueden acceder a la prueba en caso la recomendación está sujeta a la determinación del estado PD-L1.

No se obtuvo un consenso inicial, por lo que se sometió la decisión a votación. Tres miembros consideraron equidad “probablemente aumentada”, dos miembros concluyeron en “probablemente ningún impacto” y un miembro consideró “no lo sé”.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Se definieron tres variantes clínicas de la pregunta PICO (**Anexo 5a**). La estimación de costos unitarios totales para las variantes clínica consideradas en estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con histología escamosa fue:

Tabla 11. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de CPCNP metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo

Tecnología sanitaria	Variante clínica	S/.		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Comparador: Quimioterapia	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Pulmón-Pleura	12,535.97	528.31	13,064.29
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Cerebro	14,573.97	543.97	15,117.94
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Otras Metástasis	12,310.77	528.31	12,839.09
Tecnología Sanitaria: Pembrolizumab + Quimioterapia	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Pulmón-Pleura	14,945.73	306,832.59	321,778.32
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Cerebro	16,959.75	306,832.59	323,792.34
	Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Otras Metástasis	15,349.75	306,832.59	322,182.34

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas metástasis pulmón-pleura entre el esquema pembrolizumab más quimioterapia versus quimioterapia es de S/. 308,714.03. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas metástasis

cerebro es de S/. 308,674.40. Finalmente, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas otras metástasis son de S/. 309,343.25.

Tabla 12. Diferencia de costos entre pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel

Variante clínica	Costos unitarios (S/.)		Diferencia de costos (S/.) Pembrolizumab - quimioterapia
	Comparador: Quimioterapia (carboplatino + paclitaxel)	Tecnología Sanitaria: Pembrolizumab + Quimioterapia	
Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Pulmón-Pleura	13,064.29	321,778.32	308,714.03
Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Cerebro	15,117.94	323,792.34	308,674.40
Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Otras Metástasis	12,839.09	322,182.34	309,343.25

Tomando en cuenta la información antes descrita, el Grupo de Trabajo consideró, por unanimidad, que pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel generaba **costos extensos**.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso de pembrolizumab más quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo tanto, se valoró este criterio como “ningún estudio” incluido por unanimidad.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo, se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo.

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

“En pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo, el Grupo de Trabajo recomienda el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de carboplatino y paclitaxel (recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja)”.

Comentarios:

- El grupo de trabajo consideró que, al existir evidencia de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la población de la presente ETS-EMC deben generar evidencia sobre efectividad clínica y reportarla a RENETSA y DIGEMID anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de esta ETS-EMC en un plazo de 2 años.
- En pacientes con PD-L1<1% se recomienda tener precaución al momento de decidir si brindar o no pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel debido a que la certeza de evidencia fue muy incierta, por lo que la decisión de administrar este medicamento y sus consecuencias en este subgrupo de pacientes se evaluará de manera individual a criterio del médico tratante.
- En el marco de la evidencia presentada, esta tecnología sanitaria fue evaluada en pacientes con estado funcional según el instrumento ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 o 1 y sin evidencia de metástasis al SNC sintomática (sin síntomas neurológicos, sin necesidad de corticoides, sin lesión >1,5 cm). Por lo que, la recomendación se aplicaría a este grupo de pacientes.

Inicialmente no hubo consenso, por lo que se sometió la decisión a votación. Cuatro miembros del Grupo de Trabajo concluyeron en recomendar la intervención evaluada y 2 miembros concluyeron en no recomendarla. Si bien la certeza global de la evidencia fue calificada como muy baja, el Grupo de Trabajo emitió esta recomendación considerando que la magnitud de los efectos deseables fue moderada y de los efectos indeseables fue trivial. Para esta situación particular, el grupo de trabajo otorgó una mayor importancia al incremento de la sobrevida global por encima del riesgo potencial de eventos adversos. Asimismo, se consideró el contexto de necesidad no cubierta y que la intervención probablemente aumenta la equidad.

El tercer comentario de la recomendación final fue sometido a votación puesto que no hubo consenso inicial. Se obtuvo, por mayoría de votos, el comentario respecto a la indicación en pacientes con estado funcional ECOG 0 o 1 según la evidencia reportada. Los representantes de INEN y RON consideraron que no se debería restringir la indicación a pacientes con ECOG 0 o 1, puesto que no corresponden a la mayoría de los pacientes que son atendidos en su institución. Los representantes de DIGEMID, IAFAS-SIS, DPCAN y

DGAIN consideraron que se debería hacer la indicación teniendo en cuenta la evidencia reportada.

b. Justificación

El Grupo de Trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel	<p>En pacientes con CPCNP metastásico, escamoso con genes ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo que recibieron pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, si bien la certeza de la evidencia fue muy baja, se encontró una tendencia al beneficio moderado, en términos de mejora de la sobrevida global sobre todo en los pacientes con estado PD-L1 $\geq 1\%$. Asimismo, se encontró un beneficio de magnitud pequeña en la calidad de vida. No obstante, los efectos encontrados parten de una certeza de la evidencia muy baja por riesgo de sesgo muy serio e imprecisión, por lo que el beneficio es incierto. Respecto a los efectos indeseables, se encontró un daño trivial en términos de eventos adversos serios. Este resultado también mostró riesgo de sesgo muy serio e imprecisión, por lo que el daño trivial aún es incierto. Por lo tanto, es necesario generar evidencia sobre la efectividad clínica y realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes que reciban pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel por parte de las IPRESS que la utilice.</p> <p>Por todo ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, aunque es necesaria una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.</p>
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	La certeza de evidencia para todos los desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios) e importantes (eventos adversos grado 3 o 4) fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	A la fecha de la presente evaluación no se dispone de ningún estudio que evalúe la costo-efectividad del pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel para la población objetivo de interés.
<p>Recomendación a favor del uso de la TS</p> <p>La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la tecnología sanitaria por parte del Ministerio de Salud. De acuerdo a lo previsto en el numeral 13.14 del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA(45), de considerarse la adquisición de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, ésta podrá ser adquirida a través de los mecanismos diferenciados establecidos en el referido Reglamento.</p>		

VIII CONCLUSIONES

- En 2020, el cáncer de pulmón fue el tercer cáncer más frecuente y la primera causa de muertes por cáncer a nivel mundial. En Perú, el cáncer de pulmón fue el octavo cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer. El CPCNP es el subtipo más frecuente y representa entre el 80% y 90 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Cerca del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico presentando una sobrevida general a los 5 años entre el 0 % al 10 % en estadios avanzados.
- Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de isotipo kappa IgG4 contra el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1). El receptor PD-L1 se une a ligandos inmunosupresores (PD-L1 y PD-L2) inhibiendo la acción de las células T. Pembrolizumab se une al receptor PD-1 e impide que el ligando PD-L1 interactúe con este receptor y, por lo tanto, aumenta la capacidad inmune de las células T.
- Se desarrolló esta ETS-EMC para generar una recomendación sobre el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en comparación con carboplatino y paclitaxel como tratamiento para los pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- En nuestro país, el CDC reportó que, en el 2019, el tumor maligno de pulmón, tráquea y bronquio ocasionó 39 521 AVISA, 39023 AVP y 498 AVD.
- Existe necesidad clínica considerando que otras alternativas terapéuticas recomendadas en guías de práctica clínica relevantes no se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias.
- Se identificó un ECA de fase III que evaluó la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en comparación con carboplatino y paclitaxel como tratamiento para la población objetivo.
- Se identificó un beneficio moderado y pequeño en la sobrevida global (en términos de mortalidad) a una mediana de seguimiento de 14.3 y 56.9 meses, respectivamente, en toda la población. De igual forma, en pacientes con estado PD-L1 $\geq 1\%$ se observó un beneficio moderado en ambos tiempos de seguimiento. En pacientes con estado PD-L1 $< 1\%$ el beneficio fue trivial a una mediana de seguimiento de 14.3 meses, mientras que se observó un daño trivial a una mediana de seguimiento de 56.9 meses. Respecto

a calidad de vida, el beneficio fue pequeño a las 18 semanas de seguimiento. Se identificó un daño trivial en términos de eventos adversos serios. La evidencia para todos los desenlaces fue muy incierta (certeza de la evidencia muy baja). La magnitud de los efectos deseables fue considerada como moderado y de los efectos indeseables como trivial. Finalmente, el Grupo de Trabajo consideró que el balance de efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.

- Dado que el posible beneficio de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel estuvo basado en evidencia con certeza muy baja, fue calificada como TS no innovadora.
- El grupo de trabajo consideró que la incorporación de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel produce costos extensos, pero probablemente incrementa la equidad en salud. Además, se consideró el contexto de necesidad clínica no cubierta puesto que no se dispone de alternativas terapéuticas recomendadas en guías de práctica clínica relevantes para la condición de salud evaluada.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación a favor del uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Andrely Cristina HUERTA ROSARIO	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC hasta la formulación de la recomendación.
Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
Stefanny Maria HUAMAN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Luis MAS LOPEZ	Médico, especialista en materia oncológica, Representante de la IPRESS solicitante (INEN), Grupo de Trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Sherly FIGUEROA MATURRANO	Representante de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) – Seguro Integral de Salud (SIS)	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Mercedes Helga EGÜES TAPIA	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Midthun, DE. Overview of the initial treatment and mayo prognosis of lung cancer. UpToDate [Internet]. [citado 17 de mayo de 2022]; Disponible en: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon%20de%20celulas%20no%20peque%C3%B1as&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4
2. Global Cancer Observatory. Cancer today [Internet]. 2023. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2007;2(8):706-14.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Lond Engl. 2020;396(10258):1204-22.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD). Global Health Data Exchange (GHDx). [Internet]. 2019 [citado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results>
6. Ministerio de Salud Pública de Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>
7. Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.2023;169:115891.
8. Bhattarai A, Shah S, Abu Serhan H, Sah R, Sah S. Genomic profiling for non-small cell lung cancer: Clinical relevance in staging and prognosis. Medicine (Baltimore).2023;102(47):e36003.
9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1623-40.
10. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.2016;11(1):39-51.
11. Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.2023;41(5):e1-9.

12. J, Neal. Subsequent line therapy in non-small cell lung cancer lacking a driver mutation [Internet]. UpToDate; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/subsequent-line-therapy-in-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation?search=non-small%20cell%20lung%20cancer&topicRef=4639&source=see_link
13. Grant MJ, Herbst RS, Goldberg SB. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*.2021;18(10):625-44.
14. RC, Lilenbaum. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer- [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=non-small%20cell%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#
15. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] [Internet]. 2012. (Pembrolizumab). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548050/>
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: Keytruda (pembrolizumab) [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
17. EMA: European Medicines Agency. Keytruda (pembrolizumab) [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine
18. FDA. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2023.
19. DIGEMID. Ficha técnica para el profesional de la salud. KEYTRUDA® pembrolizumab 100mg/4mL - Concentrado para Solución para Perfusión [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01015_V01.pdf
20. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA. Documento Técnico: Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud [Internet]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*.2011;64(4):395-400.
22. Ciapponi, A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid actual pract ambul* [Internet]. 2018; Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834>
23. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*.2011;343:d5928.
24. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*.2011;64(4):401-6.

25. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.*2020;119:126-35.
26. World Health Organization. The Global Health Observatory [Internet]. [citado 2 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>
27. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.*2023;34(4):358-76.
28. Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, Leigh NB, Mamdani H, Phillips T, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.*2023;41(15):e51-62.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2024. En. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
30. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.*2018;379(21):2040-51.
31. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology.*2020;15(10):1657-69.
32. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.*2023;41(11):1999-2006.
33. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(3):271-80.
34. Jin R, Peng L, Shou J, Wang J, Jin Y, Liang F, et al. EGFR-Mutated Squamous Cell Lung Cancer and Its Association With Outcomes. *Front Oncol.* 2021;11:680804.
35. Sánchez-Ríos CP, Flores-Soto, MR, Rodríguez-Cid, JR, Martínez-Barrera, LM, Santillán-Doherty, P, Alatorre-Alexander, JA. Perfil molecular tumoral del cáncer pulmonar medido por secuenciación de nueva generación. *Neumología y cirugía de tórax.* 2021;79(1):17-25.
36. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.*2012;30(17):2055-62.
37. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.*2023;41(11):1999-2006.

38. Instituto Nacional de Salud. R.J. N° 243-2022-J-OPE/INS. Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3930259/RJ%20N%C2%BA243-2022-Documento%20Tecnico%20Evalua.pdf.pdf?v=1670966916>
39. Leighl NB, Shepherd FA, Zawisza D, Burkes RL, Feld R, Waldron J, et al. Enhancing treatment decision-making: pilot study of a treatment decision aid in stage IV non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*.2008;98(11):1769-73.
40. Weeks J, Cook F, O’Day J. Relationship Between Cancer Patients’ Predictions of Prognosis and Their Treatment Preferences. 1998;279(21):1709-14.
41. Yong C, Cambron-Mellott MJ, Seal B, Will O, Maculaitis MC, Clapp K, et al. Patient and Caregiver Preferences for First-Line Treatments of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:123-35.
42. Jenei K, Aziz Z, Booth C, Cappello B, Ceppi F, de Vries EGE, et al. Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward. *Lancet Glob Health*. diciembre de 2022;10(12):e1860-6.
43. Koller M, Musoro JZ, Tomaszewski K, Coens C, King MT, Sprangers MAG, et al. Minimally important differences of EORTC QLQ-C30 scales in patients with lung cancer or malignant pleural mesothelioma - Interpretation guidance derived from two randomized EORTC trials. *Lung Cancer Amst Neth*.2022;167:65-72.
44. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(12):1277-80.
45. Decreto Supremo N° 004-2022-SA: Reglamento de la Ley N° 31336 Ley Nacional de Cáncer. 2022.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		24/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 24/01/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms])	103,385
	2	Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]	722592
	3	Squamous[tiab]	167565
	4	#1 AND #2 AND #3	2815
Intervención	5	(pembrolizumab [Supplementary Concept]) OR (Keytruda[Title/Abstract]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract]) OR (MK-3475[Title/Abstract]) OR (SCH-900475[Title/Abstract])	9654
Ensayo clínico aleatorizado	6	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1801664
Revisión sistemática	7	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psycit[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	572442
Diseño	8	#6 OR #7	2172892
Final	10	#4 AND #5 AND #8	49

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		Embase.com	
Fecha de búsqueda		24/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 24/01/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'non-small cell lung cancer':ti,ab	123514
	2	metastasis:ti,ab OR metasta\$:ti,ab OR metasta*:ti,ab OR 'meta stasis':ti,ab OR 'meta static':ti,ab OR malign*:ti,ab OR advanced:ti,ab	2457134
	3	#1 AND #2	66253
Intervención	4	pembrolizumab:ti,ab OR keytruda:ti,ab	19631

Revisión sistemática	5	('meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review(it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	812705
Ensayo clínico aleatorizado	6	'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp	889854
	7	random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti)	2993419
	8	#6 OR #7	3110073
	9	'animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de	10065543
	10	'human'/de	26998087
	11	#9 AND #10	2757485
	12	#9 NOT #11	7308058
	13	#8 NOT #12	2766452
Diseño	14	#5 OR #13	3305391
Final	15	#3 AND #4 AND #14 AND (([embase]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [review]/lim OR [preprint]/lim))	286

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		24/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 24/01/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	("non-small cell lung cancer" OR "cancer de pulmón de células no pequeñas") AND (pembrolizumab) AND (db:("LILACS"))	3

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		24/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 24/01/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms])) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) AND (Squamous[tiab])	2820
Diferencia mínima importante	2	("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] OR MCID[Tiab] OR MID[Tiab] OR "minimal clinically important difference"[Tiab] OR "minimal important difference"[Tiab] OR "minimal clinically important change"[Tiab] OR "clinically important change"[Tiab] OR "minimal clinical important difference" [Tiab] OR "clinical important difference"[Tiab] OR "meaningful change"[Tiab])	165 041
Final	3	#1 AND #2	10

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		24/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 24/01/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms])) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) AND (Squamous[tiab])	2820
Diferencia mínima importante	2	(("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] OR MCID[Tiab] OR MID[Tiab] OR "minimal clinically important difference"[Tiab] OR "minimal important difference"[Tiab] OR "minimal clinically important change"[Tiab] OR "clinically important change"[Tiab] OR "minimal clinical important difference" [Tiab] OR "clinical important difference"[Tiab] OR "meaningful change"[Tiab])) AND ("quality of life"[tiab] OR "EORTC QLQ-C30"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "FACT-C"[tiab] OR "QOL-ACD"[tiab])	4668
Final	3	#1 AND #2	0

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		24/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 24/01/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms])) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms])	26 484
Diferencia mínima importante	2	(("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] OR MCID[Tiab] OR MID[Tiab] OR "minimal clinically important difference"[Tiab] OR "minimal important difference"[Tiab] OR "minimal clinically important change"[Tiab] OR "clinically important change"[Tiab] OR "minimal clinical important difference" [Tiab] OR "clinical important difference"[Tiab] OR "meaningful change"[Tiab])) AND ("quality of	4668

		life"[tiab] OR "EORTC QLQ-C30"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "FACT-C"[tiab] OR "QOL-ACD"[tiab])	
Final	3	#1 AND #2	6

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		02/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 02/02/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms])) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) AND (Squamous[tiab])	2820
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	((("Attitude to Health" [MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:-1] OR "decision mak*" [Title/Abstract] OR "decisions mak*" [Title/Abstract]) AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract])) OR (("discrete choice*" [Title/Abstract] OR "decision board*" [Title/Abstract] OR "decision analy*" [Title/Abstract] OR "decision-support" [Title/Abstract] OR "decision tool*" [Title/Abstract] OR "decision aid*" [Title/Abstract] OR "discrete choice*" [Title/Abstract] AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques" [MeSH Terms] OR ("health" [Title] AND "utilit*" [Title]) OR "gamble*" [Title/Abstract] OR "prospect theory" [Title/Abstract] OR "preference score" [Title/Abstract] OR "preference elicitation" [Title/Abstract] OR "health utilit*" [Title/Abstract] OR "utility value*" [Title/Abstract] OR "utility score*" [Title/Abstract] OR "utility estimate*" [Title/Abstract] OR "health state" [Title/Abstract] OR "feeling thermometer*" [Title/Abstract] OR "best worst scaling" [Title/Abstract] OR "standard gamble" [Title/Abstract] OR "time trade off" [Title/Abstract] OR "TTO" [Title/Abstract] OR "probability trade off" [Title/Abstract] OR "utility score" [Title/Abstract] OR "preference based" [Title/Abstract] OR "preference score*" [Title/Abstract] OR "multiattribute" [Title/Abstract] OR "multi attribute" [Title/Abstract] OR "euroqol 5d" [Title/Abstract] OR "EuroQol5D" [Title/Abstract] OR "EQ5D" [Title/Abstract] OR "EQ 5D" [Title/Abstract] OR "SF6D" [Title/Abstract] OR "SF 6D" [Title/Abstract] OR "HUI" [Title/Abstract] OR "15D" [Title/Abstract])	2226236

Revisión sistemática	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	574102
Final	4	#1 AND #2 AND #3	28

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		02/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 02/02/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) AND (Squamous[tiab]))	2820
Preferencias, valores	2	((("patients value"[Title/Abstract]) OR ("Patient Preference*"[Title/Abstract])) OR (Acceptability[Title/Abstract])) AND (((drug[Title/Abstract]) OR (treatment*[Title/Abstract])) OR (intervention*[Title/Abstract]))	37283
Final	3	#1 AND #2	3

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		02/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 02/02/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]))	26484
Preferencias, valores	2	((("patients value"[Title/Abstract]) OR ("Patient Preference*"[Title/Abstract])) OR (Acceptability[Title/Abstract])) AND (((drug[Title/Abstract]) OR (treatment*[Title/Abstract])) OR (intervention*[Title/Abstract]))	37283
Final	3	#1 AND #2	29

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		02/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 02/02/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms])) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]))	26484
Intervención	2	(pembrolizumab [Supplementary Concept]) OR (Keytruda[Title/Abstract]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract]) OR (MK-3475[Title/Abstract]) OR (SCH-900475[Title/Abstract])	9705
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	266243
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint	1161794



		Maarten (Dutch part)[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Repositorio	Link	Término de búsqueda (considerando términos indexados)	Incluido en la presente ETS*
International HTA database	https://database.inahta.org/	Búsqueda avanzada: (Pembrolizumab) AND (Non Small Cell Lung)	0
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda avanzada: (Pembrolizumab) AND (cáncer de pulmón de células no pequeñas)	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	(Pembrolizumab) AND (Non Small Cell Lung) AND squamous	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipold=1	Pembrolizumab OR cáncer de pulmón	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	http://www.iets.org.co/documentos-s-tecnicos/	Búsqueda manual: <ul style="list-style-type: none"> ● Pembrolizumab ● cáncer de pulmón de células no pequeña 	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cadth.ca/	(Pembrolizumab) AND (Non Small Cell Lung) AND squamous	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual: <ul style="list-style-type: none"> ● Pembrolizumab ● Cáncer de pulmón de células no pequeña 	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/informes-completos-de-ets	Búsqueda manual: <ul style="list-style-type: none"> ● Pembrolizumab ● Cáncer de pulmón de células no pequeña 	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Búsqueda manual: <ul style="list-style-type: none"> ● Pembrolizumabe ● Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas 	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual: <ul style="list-style-type: none"> ● Pembrolizumab ● Cáncer de pulmón de células no pequeña 	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictámenes.html	Búsqueda manual: <ul style="list-style-type: none"> ● Pembrolizumab ● Cáncer de pulmón de células no pequeña 	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/browse?type=title	Búsqueda manual: <ul style="list-style-type: none"> ● Pembrolizumab ● cáncer de pulmón de células no pequeña 	0

*No se identificó ninguna evaluación económica o evaluación de tecnología sanitaria que haya realizado una evaluación económica en su desarrollo que respondiera a la pregunta PICO de interés.

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		02/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 02/02/2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((Non Small Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Non-Small-Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Nonsmall Cell Lung[Title/Abstract]) OR (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms])) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms])	26484
Intervención	2	(pembrolizumab [Supplementary Concept]) OR (Keytruda[Title/Abstract]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract]) OR (MK-3475[Title/Abstract]) OR (SCH-900475[Title/Abstract])	9705
Equidad	3	(((((Residence Characteristics[Mesh:NoExp]) OR (Environment design[Mesh:NoExp]) OR (Marital status[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR (residential environment*[tiab]) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab]) OR (housing instability*[tiab]) OR (housing insecurity*[tiab]) OR (housing strain*[tiab]) OR (housing security*[tiab]) OR (mortgage problem*[tiab:~3] OR mortgage problems*[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR (housing loss*[tiab]) OR (home ownership*[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR (mortgage delinquency*[tiab]) OR ((mortgage debt*[tiab] AND (mortgage debt*[tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR (living outside*[tiab:~1] OR living inside*[tiab:~1] OR living near*[tiab:~1] OR living adjacent*[tiab:~1])) OR (household size*[tiab:~2]) OR ((marital status*[tiab] OR marriage status*[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR single parent*[tiab] OR live alone*[tiab])) OR (((Cultural Deprivation[Mesh:NoExp]) OR (Acculturation[Mesh:NoExp]) OR (Culture[Mesh:NoExp]) OR (Cross-Cultural Comparison[Mesh:NoExp]) OR (Cultural Characteristics[Mesh:NoExp]) OR (Cultural Diversity[Mesh:NoExp]) OR (Language[Mesh:NoExp]) OR (Transients and Migrants[Mesh:NoExp]) OR (Emigrants and Immigrants[Mesh])) OR (Minority groups[Mesh:NoExp]) OR (Minority health[Mesh:NoExp]) OR (Prejudice[Mesh:NoExp]) OR (Racism[Mesh:NoExp]) OR (Xenophobia[Mesh:NoExp]) OR (Social Discrimination[Mesh:NoExp]) OR (Race Relations[Mesh])) OR (Ethnicity[Mesh]) OR (Racial Groups[Mesh]) OR (Refugees[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR (migration background*[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR non english[tiab]) OR (language other than*[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR non white[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR (first nation*[tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR (english as a second language*[tiab]) OR (foreign language*[tiab]) OR (South American People[Mesh]) OR (Caribbean People[Mesh]) OR (Central American People[Mesh])) OR (((Occupations[Mesh:NoExp]) OR (Unemployment[Mesh:NoExp]) OR (occupations[tiab]) OR (unemployment[tiab])) OR (((Gender Identity[Mesh]) OR (Women's Health[Mesh:NoExp]) OR (gender differences*[tiab]) OR (sex disparit*[tiab] OR sex difference*[tiab]) OR (gender identity*[tiab]) OR (sex role*[tiab]) OR (woman role*[tiab] OR women role*[tiab]) OR (man role*[tiab] OR men role*[tiab]) OR (gender role*[tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR (Sex factors[Mesh:NoExp])) OR (((Educational status[Mesh]) OR	2336464



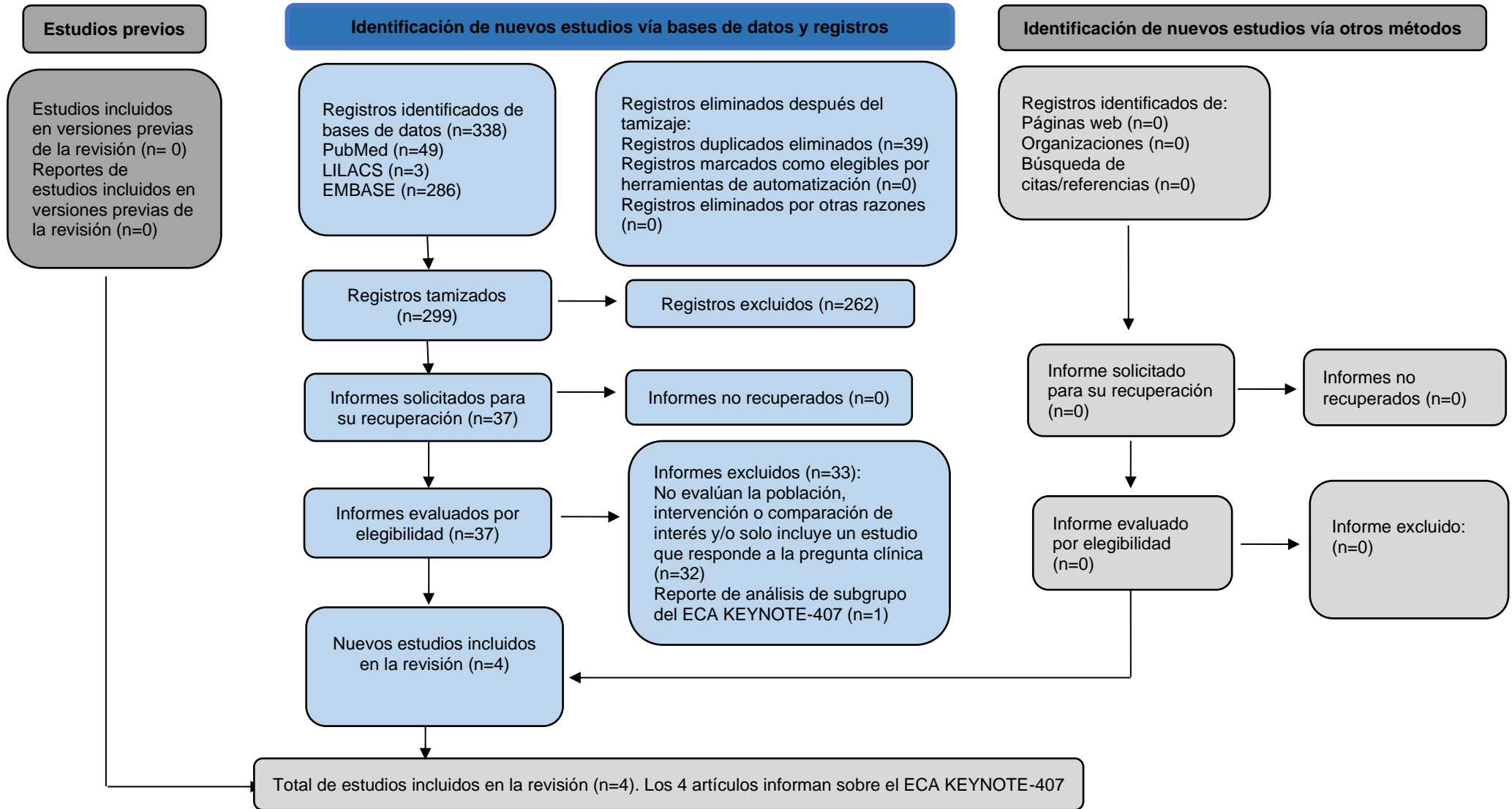
		<p>("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0]) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR (("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*[tiab]) OR ("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR ("social circumstance*[tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] OR "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0] OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network*[tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*[tiab] OR "health-care disparit*[tiab]) OR ("health status disparit*[tiab]) OR ("health disparit*[tiab]) OR ("health inequalit*[tiab]) OR ("health inequit*[tiab]) OR ("medically underserved"[tiab]))</p>	
Latinoamérica y el Caribe	4	<p>("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR</p>	1161794



		("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields] OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Investigar para proteger la salud

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Wenfan F, Manman X, Xingyuan S, Zeyong J, Jian Z, Lu D. Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Ther Adv Chronic Dis.</i> 2023;14.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red evalúa pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. por lo cual presenta resultados que derivan de pacientes que no corresponden a la población objetivo de la presente evaluación. Además de todos los estudios incluidos, solo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
2	Liu W, Huo G, Chen P. Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics. <i>BMC Cancer.</i> 2023 May 19;23(1):458.	Esta revisión sistemática con metaanálisis evalúa pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Por lo cual presenta resultados que derivan de pacientes que no corresponden a la población objetivo de la presente evaluación. Además de todos los estudios incluidos, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés, el cual ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
3	Sugawara S, Tanaka K, Imamura F, Yamamoto N, Nishio M, Okishio K, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer in KEYNOTE-407. <i>Cancer Sci.</i> 2023;114(8):3330-41.	Corresponde a un análisis de subgrupo del estudio KEYNOTE-407 (solo pacientes japoneses). Los resultados del total de la población evaluada por el estudio KEYNOTE-407 ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
4	Liu T, Wu S, Fang W, Li H, Su L, Qi G, et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. <i>Kancha RK, editor. PLOS ONE.</i> 2023 Apr 18;18(4):e0283719.	Si bien esta revisión sistemática con metaanálisis realiza un análisis de subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso, evalúa varias intervenciones (inmunoterapia) de manera agrupada y no solo de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel. Además de todos los estudios incluidos, solo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
5	Huo G, Liu W, Chen P. Inhibitors of PD-1 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Clinical and Molecular Features. <i>Front Immunol.</i> 2022 Apr 5;13:875093.	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados para el tipo escamoso, sin embargo analiza diversas opciones de inmunoterapias de manera agrupada.
6	Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, d'Apolito M, Pelaia C, Caracciolo D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>ESMO Open.</i> 2022 Jun;7(3):100465.	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además de todos los estudios incluidos, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
7	Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. <i>Front Oncol.</i> 2021 Jul 9;11:676732	De todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
8	Liu J, Li C, Seery S, Yu J, Meng X. Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. <i>Oncolmmunology.</i> 2020 Jan;9(1):1746112.	De todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, solo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
9	Li Y, Liang X, Li H, Chen X, Pan X, Wei P. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for	En esta revisión sistemática con metaanálisis en red sólo uno corresponde con la población e intervención de interés

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
	advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. Chin Med J. 2023;136(18):2156–65.	(KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
10	Yang B, Wang B, Chen Y, Wan N, Xie F, Yang N, et al. Effectiveness and safety of pembrolizumab for patients with advanced non-small cell lung cancer in real-world studies and randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2023;13.	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además de todos los estudios incluidos, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
11	Zhao M, Shao T, Ren Y, Zhou C, Tang W. Identifying optimal PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer in China: Updated systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red presenta resultados para el uso de inmunoterapias de manera agrupada. Además, de todos los estudios incluidos, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
12	Gu J, Shi L, Jiang X, Wen J, Zheng X, Cai H, et al. Severe immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized clinical trials. Cancer Immunol Immunother. 2022;71(9):2239–54.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red compara los resultados entre el uso de inmunoterapias, y no específicamente pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel vs carboplatino y paclitaxel (comparación de interés). Además, presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta.
13	Meng LF, Huang JF, Luo PH, Huang SX, Wang HL. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Invest New Drugs. 2022;40(4):810–7.	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta; y el uso de inmunoterapias de manera agrupada. Además, de todos los estudios incluidos, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
14	Yin Q, Dai L, Sun R, Ke P, Liu L, Jiang B. Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Liver Metastases: A Network Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials. Cancer Res Treat. 2022;54(3):803–16.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red compara los resultados entre el uso de inmunoterapias, y no específicamente pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel vs carboplatino y paclitaxel (comparación de interés). Además, presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta.
15	Zhang X, Xu Q, Yu X, Huang M, Li S, Sheng L, et al. What Is Long-Term Survival and Which First-Line Immunotherapy Brings Long-Term Survival for Advanced Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis Based on Integrated Analysis. Front Immunol. 2022;13.	De todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
16	Zhang W, Gu J, Bian C, Huang G. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Front Pharmacol. 2021;12.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red compara los resultados entre el uso de inmunoterapias, y no específicamente pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel vs carboplatino y paclitaxel (comparación de interés). Además, presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta.
17	Zhang Y, Zhou H, Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: Anti-PD-1 or anti-PD-L1? J Immunother Cancer. 2018;6(1).	No presenta resultados para la comparación de interés, sino para comparación entre pembrolizumab más quimioterapia versus otra inmunoterapia (atezolizumab).
18	Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Clin Lung Cancer. 2017;18(5):444-459.e1	Esta revisión sistemática no evalúa la comparación de interés, sino distintas inmunoterapias en monoterapia vs quimioterapia.
19	Guo WW, Zhang TW, Wang BL, Mao LQ, Li XB. Clinical Efficacy and Safety Analysis of PD-1/PD-L1 Inhibitor vs. Chemotherapy in the Treatment of	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
	Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>BioMed Res Int</i> [Internet]. 2022;2022.	
20	Brar K, Taslimi S, Ellenbogen Y, Deng J, Hou W, Moraes FY, et al. Comparative Efficacy of Treatments for Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer without an EGFR-Mutation/ALK-Rearrangement: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>World Neurosurg.</i> 2022;158:e87–102.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red compara los resultados entre el uso de inmunoterapias, y no específicamente pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel vs carboplatino y paclitaxel (comparación de interés). Además, se centra en pacientes con metástasis cerebral.
21	Gong T, Liu L, Liu Y, Liu K, Yang Y, Li L, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of phase II and III randomized controlled trials. <i>J Chemother.</i> 2022;34(7):427–35.	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta.
22	Peng TR, Lin HH, Tsai FP, Wu TW. Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Thorac Cancer.</i> 2021;12(21):2873–85.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además, de todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
23	Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2021;25(7):2866–84.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además, de todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
24	Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. <i>Oncolimmunology</i> [Internet]. 2020;9(1).	Esta revisión sistemática presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además, de todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, solo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
25	Liang H, Lin G, Wang W, Huang J, Yang Y, Lan Y, et al. Feasibility and safety of PD-1/L1 inhibitors for non-small cell lung cancer in front-line treatment: A Bayesian network meta-analysis. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2020;9(2):188–203.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además, de todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, solo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
26	Chen R, Hou X, Yang L, Zhao D. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. <i>Thorac Cancer.</i> 2019;10(4):607–23.	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados para el uso de inmunoterapias de manera agrupada y de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en general, no específicamente de tipo escamosos.
27	Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M. Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2019 Apr 16;9:264.	Esta revisión sistemática con metaanálisis presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta.
28	Wang XJ, Lin JZ, Yu SH, Wu SX, Luo HS, Du ZS, et al. First-line checkpoint inhibitors for wild-type advanced non-small-cell cancer: A pair-wise and network meta-analysis. <i>Immunother.</i> 2019;11(4):311–20.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además, de todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
		(KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
29	Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): A systematic review and network meta-analysis. <i>J Thorac Dis.</i> 2019;11(7):2899–912.	De todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
30	Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. <i>Lung Cancer.</i> 2019 Aug;134:127–40.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red presenta resultados procedentes de pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso y no escamoso de manera conjunta. Además, de todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
31	Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2018 Aug;97(33):e11936.	Esta revisión sistemática no evalúa la comparación de interés.
32	Li J, Chen Y, Hu F, Qiang H, Chang Q, Qian J, et al. Comparison of the efficacy and safety in the treatment strategies between chemotherapy combined with antiangiogenic and with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with negative PD-L1 expression: A network meta-analysis. <i>Front Oncol [Internet].</i> 2022;12.	Esta revisión sistemática con metaanálisis en red de todos los estudios incluidos por esta revisión sistemática, sólo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.
33	Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. <i>Cancer.</i> 2020 Nov 15;126(22):4867–77.	Metanálisis que incluye tres estudios con diferentes intervenciones: KEYNOTE-021 cohort G (intervención: Pembrolizumab con Carboplatin y Pemetrexed), KEYNOTE-189 (intervención: pembrolizumab con Carboplatin y Pemetrexed), y KEYNOTE-407 (intervención: pembrolizumab con Carboplatino y Paclitaxel /Nab-paclitaxel). Por ello, los resultados para el subgrupo de pacientes con tipo escamoso incluyen estudios con diferente intervención. Solo uno corresponde con la población e intervención de interés (KEYNOTE-407), dicho estudio ha sido incluido como parte del cuerpo de la evidencia para la presente evaluación.

Investigar para proteger la salud

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace crítico: sobrevida global (mediana de seguimiento de 14.3 meses)

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Paz-Ares et al. (2020)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto
	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). There are 2 treatment arms. Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively. The choice of paclitaxel or nab-paclitaxel treatment will be determined prior to randomization and documented in the IVRS/IWRS."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS)."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." La apertura del ciego posterior al cruzamiento no se consideró importante para este desenlace debido a su naturaleza.	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." La apertura del ciego posterior al cruzamiento no se consideró importante para este desenlace debido a su naturaleza.	Justificación breve: El estudio reportó los resultados por intención a tratar. Sin embargo, el porcentaje de pérdidas fue mayor que el 10% en cada brazo. En el grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia discontinuaron 77.3% y en el grupo de placebo más quimioterapia, 97.2%. De los pacientes que discontinuaron el 32% y el 59.4% recibieron un tratamiento posterior por progresión de la enfermedad. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento posterior fue diferente entre los brazos.	Justificación breve: En base al protocolo el desenlace sobrevida global se definió de manera preespecificada como análisis final.	Justificación breve: A este tiempo de seguimiento, un 40.5% de los pacientes del brazo control pasaron a una fase de cruzamiento, recibiendo pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes recibieron tanto el control como la intervención.

Investigar para proteger la salud

Desenlace: Sobrevida global (mediana de seguimiento de 56.9 meses)

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Novello et al. (2023)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto
	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). There are 2 treatment arms. Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively. The choice of paclitaxel or nab-paclitaxel treatment will be determined prior to randomization and documented in the IVRS/IWRS."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS)."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." La apertura del ciego posterior al cruzamiento no se consideró importante para este desenlace debido a su naturaleza.	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." La apertura del ciego posterior al cruzamiento no se consideró importante para este desenlace debido a su naturaleza.	Justificación breve: El estudio reportó los resultados por intención a tratar. Sin embargo, el porcentaje de perdidas fue mayor que el 10% en cada brazo. A los 5 años de seguimiento, aproximadamente, solo el 19.8% del grupo intervención había completado el tratamiento. El 39.2% y 61.4% del grupo de intervención y control, respectivamente, progresaron y recibieron una terapia subsecuente. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento posterior fue diferente entre los brazos.	Justificación breve: En base al protocolo el desenlace sobrevida global se definió de manera preespecificada como análisis final.	Justificación breve: A este tiempo de seguimiento, un 41.8% de los pacientes del brazo control pasaron a una fase de cruzamiento, recibiendo pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes recibieron tanto el control como la intervención.

Investigar para proteger la salud

Desenlace crítico: Calidad de vida evaluado con el ítem sobre salud global y calidad de vida del instrumento EORTC QLQ C-30 como la media del cambio reportada a la semana 18 desde el basal

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Mazieres et al. (2020)	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto	Alto	Alto	Incierto
	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). There are 2 treatment arms. Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively. The choice of paclitaxel or nab-paclitaxel treatment will be determined prior to randomization and documented in the IVRS/IWRS."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS)." Los resultados publicados corresponden a la semana 18 (aproximadamente 4.5 meses). Los investigadores refieren que los datos evaluados fueron los del segundo análisis interino, a este tiempo de seguimiento a los pacientes que progresaron se les permitió pasar a una fase de cruzamiento con apertura del ciego. No queda claro el porcentaje de pacientes que pasaron a la fase de cruzamiento hasta la semana 18 (tiempo de reporte del desenlace) y que respondieron el cuestionario.	Justificación breve: Los resultados publicados corresponden a la semana 18 (aproximadamente 4.5 meses). Los investigadores refieren que los datos evaluados fueron los del segundo análisis interino, a este tiempo de seguimiento a los pacientes que progresaron se les permitió pasar a una fase de cruzamiento con apertura del ciego. No queda claro el porcentaje de pacientes que pasaron a la fase de cruzamiento hasta la semana 18 (tiempo de reporte del desenlace) y que respondieron el cuestionario.	Justificación breve: Los resultados publicados corresponden a la semana 18 (aproximadamente 4.5 meses). Los investigadores refieren que los datos evaluados fueron los del segundo análisis interino, a este tiempo de seguimiento a los pacientes que progresaron se les permitió pasar a una fase de cruzamiento con apertura del ciego. No queda claro el porcentaje de pacientes que pasaron a la fase de cruzamiento hasta la semana 18 (tiempo de reporte del desenlace) y que respondieron el cuestionario.	Justificación breve: A la semana 18, solo el 69.2 % y el 58.3 % de los grupos de intervención y control, respectivamente, completaron el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQC-30	Justificación breve: Se señala en el protocolo: "PROs (EQ-5D, EORTC QLQ-C30, and EORTC QLQ-LC13) are completed at Cycles 1 through 7 and then every 3rd cycle (every 9 weeks) while on treatment up to 48 weeks. All PROs are also completed at treatment discontinuation visit and 30-day safety follow-up visit." Sin embargo, solo se ha reportado los resultados a la semana 18 habiéndose ya publicado resultados de sobrevida global a los 5 años de seguimiento aproximadamente.	Justificación breve: Al tiempo de 7.8 meses de mediana de seguimiento, un 26.7% del brazo control pasaron la fase de cruzamiento recibiendo pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes pudieron haber recibido tanto el control como la intervención. Sin embargo, no queda claro el porcentaje de pacientes que pasaron a la fase de cruzamiento a las 18 semanas (tiempo de reporte del desenlace) y respondieron el cuestionario.

Investigar para proteger la salud

Desenlace crítico: Eventos adversos serios (19 meses de seguimiento aproximadamente)

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
ECA KEYNOT E-407, ClinicalTrials.gov	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). There are 2 treatment arms. Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively. The choice of paclitaxel or nab-paclitaxel treatment will be determined prior to randomization and documented in the IVRS/IWRS."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS)."	Justificación breve: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercute en el efecto.	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercute en el efecto.	Justificación breve: El estudio reportó los resultados para la población de seguridad (aquellos que recibieron al menos 1 dosis del medicamento) el cual fue 278 y 280 (solo 1 paciente de los aleatorizados al control no fue considerado). Sin embargo, el porcentaje de pérdidas fue mayor que el 10% en cada brazo. Estos resultados corresponden a un tiempo de seguimiento de 7.8 meses donde el 56.5% y 74.02% en el brazo intervención y control, respectivamente, el tratamiento. Las proporciones de pacientes que discontinuaron fueron diferentes entre ambos brazos de tratamiento. No se detalla las medicaciones posteriores de los pacientes que progresaron y no pasaron a la fase de cruzamiento.	Justificación breve: Ninguna de los artículos publicados sobre los resultados del estudio KEYNOTE-407 reportan los eventos adversos serios. La frecuencia de estos eventos fue consultada en el portal web de ClinicalTrials.gov. Llama la atención que solo los eventos adversos de cualquier grado y grado 3 a 5 se presenten en las publicaciones y no los eventos adversos serios. Esto introduce sesgo de notificación al estudio.	Justificación breve: A este tiempo de seguimiento un 26.7% pasaron a una fase de cruzamiento en el brazo control, pasando a recibir pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes pudieron haber recibido tanto el control como la intervención.

Investigar para proteger la salud

Desenlace importante: Eventos adversos grado 3 a más (mediana de seguimiento de 7.8 meses)

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Generación de la secuencia
Paz-Ares et al. (2018)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alto
	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). There are 2 treatment arms. Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively. The choice of paclitaxel or nab-paclitaxel treatment will be determined prior to randomization and documented in the IVRS/IWRS."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS)."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercuta en el efecto.	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercuta en el efecto.	Justificación breve: El estudio reportó los resultados para la población de seguridad (aquellos que recibieron al menos 1 dosis del medicamento) el cual fue 278 y 280 (solo 1 paciente de los aleatorizados al control no fue considerado). Sin embargo, el porcentaje de pérdidas fue mayor que el 10% en cada brazo. A este tiempo de seguimiento El 56.5% y 74.02% en el brazo intervención y control, respectivamente, el tratamiento. La proporción de discontinuación entre ambos brazos fue diferente ($p < 0.001$). Mostrando una mayor proporción de discontinuación en el grupo que recibió placebo.	Justificación breve: En base al protocolo este desenlace se definió de manera pre especificada.	Justificación breve: A este tiempo de seguimiento, un 26.7% de los pacientes del brazo control pasaron a una fase de cruzamiento, recibiendo pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes pudieron haber recibido tanto el control como la intervención.

Investigar para proteger la salud

Desenlace importante: Eventos adversos grado 3 a más (mediana de seguimiento de 14.3 meses)

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Generación de la secuencia
Paz-Ares et al. (2020)	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alto
	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). There are 2 treatment arms. Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively. The choice of paclitaxel or nab-paclitaxel treatment will be determined prior to randomization and documented in the IVRS/IWRS."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS)."	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercute en el efecto.	Justificación breve: Se detalla en el protocolo: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercute en el efecto.	Justificación breve: El estudio reportó los resultados para la población de seguridad (aquellos que recibieron al menos 1 dosis del medicamento) el cual fue 278 y 280 (solo 1 paciente de los aleatorizados al control no fue considerado). Sin embargo, el porcentaje de pérdidas fue mayor que el 10% en cada brazo. El 77.3% y 97.2% en el brazo intervención y control, respectivamente, discontinuaron el tratamiento. La proporción de discontinuación entre ambos brazos fue diferente ($p < 0.001$). Mostrando una mayor proporción en el grupo que recibió placebo. De los pacientes que discontinuaron el 32% y el 59.4% recibieron un tratamiento posterior por progresión de la enfermedad en el brazo intervención y control, respectivamente. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento posterior fue diferente entre los brazos. No se menciona la causa de la discontinuación ni el manejo posterior de los demás pacientes.	Justificación breve: En base al protocolo este desenlace se definió de manera preespecificada.	Justificación breve: A este tiempo de seguimiento, un 40.5% de los pacientes del brazo control pasaron a una fase de cruzamiento, recibiendo pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes pudieron haber recibido tanto el control como la intervención.

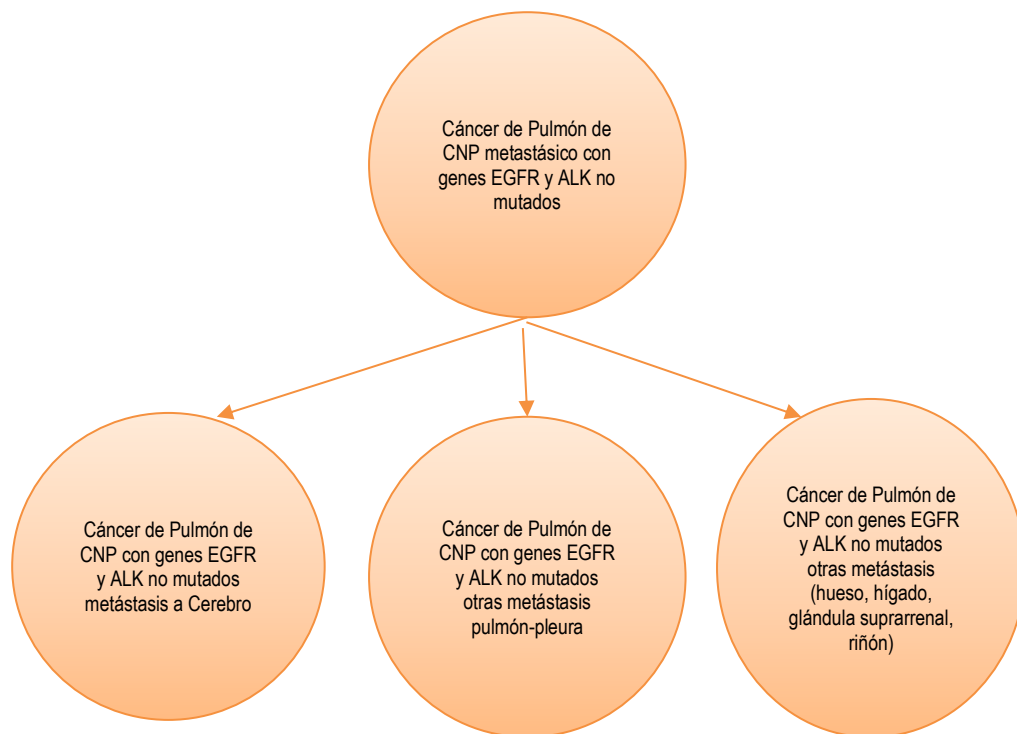
Investigar para proteger la salud

Desenlace importante: Eventos adversos grado 3 a más (mediana de seguimiento de 56.9 meses)

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Novello et al. (2023)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto
	Justificación breve: Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). There are 2 treatment arms. Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively. The choice of paclitaxel or nab-paclitaxel treatment will be determined prior to randomization and documented in the IVRS/IWRS.	Justificación breve: Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS).	Justificación breve: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercute en el efecto.	Justificación breve: "This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments." Sin embargo, la apertura del ciego posterior al cruzamiento se consideró importante para este desenlace, puesto que puede implicar un manejo diferenciado en estos pacientes que repercute en el efecto.	Justificación breve: El estudio reportó los resultados por intención a tratar. Sin embargo, el porcentaje de pérdidas fue mayor que el 10% en cada brazo. A los 5 años de seguimiento, aproximadamente, solo el 19.8% del grupo intervención había completado el tratamiento. El 39.2% y 61.4% del grupo de intervención y control, respectivamente, progresaron y recibieron una terapia subsecuente. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento posterior fue diferente entre los brazos.	Justificación breve: En base al protocolo el desenlace global se definió de manera preespecificada como análisis final.	Justificación breve: A este tiempo de seguimiento, un 41.8% de los pacientes del brazo control pasaron a una fase cruzamiento, recibiendo pembrolizumab en monoterapia con apertura del ciego. Este cruzamiento pudo introducir un sesgo en la evaluación del desenlace posterior al cruce, puesto que los pacientes pudieron haber recibido tanto el control como la intervención.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

ESQUEMA: PEMBROLIZUMAB MÁS CARBOPLATINO Y PACLITAXEL

PATOLOGIA					
Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Pulmón-Pleura					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	HEMOGLOBINA	18	100%	6.00	108.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00



84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO	1	100%	1,674.00	1,674.00
32421	TORACOCENTESIS	1	100%	156.00	156.00
32650	TORACOSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	899.00	899.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
81235	MUTACION DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,110.00	1,110.00
88271.02	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) SONDA ALK	1	100%	1,471.00	1,471.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	55.00	220.00
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	1	15%	10.00	1.50
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	15%	1,870.00	280.50
99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	100%	20.00	20.00
7055301	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	29%	11.00	6.33
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	2	29%	3.00	1.73
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO	2	29%	36.00	20.72

Investigar para proteger la salud

36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	2	29%	10.00	5.76
86920	PRUEBA CRUZADA	2	29%	85.00	48.93
87040	HEMOCULTIVO	2	36%	33.00	23.98
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	8%	40.00	6.04
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	1	20%	8.00	1.58
57510	CRIOTERAPIA	1	20%	26.00	5.14
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	1	20%	120.00	24.17
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	20%	25.00	5.04
88300	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	20%	86.00	17.32
Subtotal					14,945.73

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidad	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
42699	PEMBROLIZUMAB	25mg/1ml	INY	4mL	35	100%	8751.94	306,317.90
24515	CARBOPLATINO	450mg	INY		8	100%	29.00	232.00
26363	PACLITAXEL	100mg	INY	16,7mL	12	100%	19.36	232.32
05577	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	52%	8.56	35.47
06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	10	14%	0.15	0.21
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		98	14%	0.10	1.37
04514	LORATADINA	10mg	TAB		7	14%	0.05	0.05
03570	FILGRASTIM	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	36%	7.21	13.10



06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		20	7%	0.12	0.16
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		714	28%	0.10	19.78
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		102	36%	0.08	2.91
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	365	8%	0.04	1.10
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		3	20%	0.10	0.06
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15 mg/5mL	JAR	120 mL	1	13%	0.02	0.00
03718	GABAPENTINA	300 mg	TAB		21	20%	0.06	0.25
Subtotal								306,832.59
Total								321,778.32

PATOLOGIA							
Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Otras Metástasis							
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO							
Procedimientos médicos							
Código	Denominación			Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA			18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO			18	100%	6.00	108.00
85018	HEMOGLOBINA			18	100%	6.00	108.00
85041	RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS			18	100%	17.00	306.00
85048	RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS			18	100%	6.00	108.00
85045	RECUESTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS			18	100%	12.00	216.00



85590	RECuento DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO	1	100%	1,674.00	1,674.00
32650	TORACOSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	899.00	899.00
32421	TORACOCENTESIS	1	100%	156.00	156.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
81235	MUTACION DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,110.00	1,110.00
88271.0 2	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) SONDA ALK	1	100%	1,471.00	1,471.00
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	1	100%	10.00	10.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00

96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	55.00	220.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	100%	20.00	20.00
7055301	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
78362	GAMMAGRAFIA OSEA (SPECT)	2	100%	350.00	700.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	29%	11.00	6.33
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	2	29%	3.00	1.73
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO	2	29%	36.00	20.72
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	2	29%	10.00	5.76
86920	PRUEBA CRUZADA	2	29%	85.00	48.93
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	8%	40.00	6.04
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	1	20%	8.00	1.58
57510	CRIOTERAPIA	1	20%	26.00	5.14
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	1	20%	120.00	24.17
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	20%	25.00	5.04
88300	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	20%	86.00	17.32
Subtotal					15,349.75

Medicamentos									
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidad	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado	
42699	PEMBROLIZUMAB	25mg/1ml	INY	4mL	35	100%	8751.94	306,317.90	



24515	CARBOPLATINO	450mg	INY		8	100%	29.00	232.00
26363	PACLITAXEL	100mg	INY	16,7mL	12	100%	19.36	232.32
05577	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	52%	8.56	35.47
06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	10	14%	0.15	0.21
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		98	14%	0.10	1.37
04514	LORATADINA	10mg	TAB		7	14%	0.05	0.05
03570	FILGRASTIM	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	36%	7.21	13.10
06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		20	7%	0.12	0.16
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		714	28%	0.10	19.78
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		102	36%	0.08	2.91
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	365	8%	0.04	1.10
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		3	20%	0.10	0.06
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15 mg/5mL	JAR	120 mL	1	13%	0.02	0.00
03718	GABAPENTINA	300 mg	TAB		21	20%	0.06	0.25
Subtotal								306,832.5 9
Total								322,182.3 4

PATOLOGIA**Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Cerebro****ESQUEMA DE MANEJO
CLINICO****Procedimientos médicos**

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	HEMOGLOBINA	18	100%	6.00	108.00
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
32650	TORACOSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	899.00	899.00



32421	TORACOCENTESIS	1	100%	156.00	156.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
78816	TOMOGRFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO	1	100%	1,674.00	1,674.00
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	2	100%	10.00	20.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	55.00	220.00
88271.0 2	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) SONDA ALK	1	100%	1,471.00	1,471.00
81235	MUTACION DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,110.00	1,110.00
77315.0 1	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	100%	230.00	2,300.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	100%	20.00	20.00
7055301	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	29%	11.00	6.33
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	2	29%	3.00	1.73
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO	2	29%	36.00	20.72
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	2	29%	10.00	5.76
86920	PRUEBA CRUZADA	2	29%	85.00	48.93
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	8%	40.00	6.04
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	1	20%	8.00	1.58



57510	CRIOTERAPIA				1	20%	26.00	5.14
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION				1	20%	120.00	24.17
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA				1	20%	25.00	5.04
88300	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA				1	20%	86.00	17.32
Subtotal								16,959.75
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
42699	PEMBROLIZUMAB	25mg/1ml	INY	4mL	35	100%	8751.94	306,317.90
24515	CARBOPLATINO	450mg	INY		8	100%	29.00	232.00
26363	PACLITAXEL	100mg	INY	16,7mL	12	100%	19.36	232.32
05577	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INY	1 mL	8	52%	8.56	35.47
06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	10	14%	0.15	0.21
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		98	14%	0.10	1.37
04514	LORATADINA	10mg	TAB		7	14%	0.05	0.05
03570	FILGRASTIM	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	36%	7.21	13.10
06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		20	7%	0.12	0.16
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		714	28%	0.10	19.78
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		102	36%	0.08	2.91
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	365	8%	0.04	1.10
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		3	20%	0.10	0.06

02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15 mg/5mL	JAR	120 mL	1	13%	0.02	0.00
03718	GABAPENTINA	300 mg	TAB		21	20%	0.06	0.25
Subtotal								306,832.59
Total								323,792.34

ESQUEMA: CARBOPLATINO MÁS PACLITAXEL

PATOLOGIA						
Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Pulmón-Pleura						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
99203	CONSULTA AMBULATORIA	5	100%	20.00	100.00	
85014	HEMATOCRITO	5	100%	6.00	30.00	
85018	HEMOGLOBINA	5	100%	6.00	30.00	
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	5	100%	17.00	85.00	
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	5	100%	6.00	30.00	
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	5	100%	12.00	60.00	
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	5	100%	6.00	30.00	
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	5	100%	11.00	55.00	
84520	UREA	5	100%	12.00	60.00	
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	5	100%	12.00	60.00	



82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	5	100%	12.00	60.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	5	100%	14.00	70.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	5	100%	12.00	60.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	100%	11.00	55.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	5	100%	12.00	60.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	5	100%	12.00	60.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
78816	TOMOGRFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO	1	100%	1,674.00	1,674.00
32650	TORACOSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	899.00	899.00
32421	TORACOCENTESIS	1	100%	156.00	156.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
7055301	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
88271.02	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) SONDA ALK	1	100%	1,471.00	1,471.00
81235	MUTACION DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,110.00	1,110.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	55.00	220.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
99282	ATENCION E EMERGENCIA PRIORIDAD III	1	15%	10.00	1.50
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	15%	1,870.00	280.50
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	2	23%	10.00	4.57



85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	23%	11.00	5.03
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	2	23%	3.00	1.37
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO	2	23%	36.00	16.46
86920	PRUEBA CRUZADA	2	23%	85.00	38.86
87040	HEMOCULTIVO	2	31%	33.00	20.27
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	2%	40.00	1.43
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	1	14%	8.00	1.14
57510	CRIOTERAPIA	1	14%	26.00	3.72
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	1	16%	120.00	19.28
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	16%	25.00	4.02
88300	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	16%	86.00	13.82
Subtotal					12,535.97

Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
24515	CARBOPLATINO	450mg	INYECT		8	100%	29.00	232.00
26363	PACLITAXEL	100mg	INYECT	16.7mL	12	100%	19.36	232.32

05577	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INYECT	1 mL	8	49%	8.56	33.75
06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	10	10%	0.15	0.15
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		98	10%	0.10	0.98
04514	LORATADINA	10mg	TAB		7	10%	0.05	0.04
03570	FILGRASTIM	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	31%	7.21	11.07
06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		20	2%	0.12	0.04
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		714	21%	0.10	15.04
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		102	31%	0.08	2.56
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	365	1%	0.04	0.10
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		3	14%	0.10	0.04
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15 mg/5mL	JAR	120 mL	1	17%	0.02	0.00
03718	GABAPENTINA	300 mg	TAB		21	16%	0.06	0.20
Subtotal								528.31
Total								13,064.29

PATOLOGIA					
Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Otras Metástasis					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	5	100%	20.00	100.00



85014	HEMATOCRITO	5	100%	6.00	30.00
85018	HEMOGLOBINA	5	100%	6.00	30.00
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	5	100%	17.00	85.00
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	5	100%	6.00	30.00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	5	100%	12.00	60.00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	5	100%	6.00	30.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	5	100%	11.00	55.00
84520	UREA	5	100%	12.00	60.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	5	100%	12.00	60.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	5	100%	12.00	60.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	5	100%	14.00	70.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	5	100%	12.00	60.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	100%	11.00	55.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	5	100%	12.00	60.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	5	100%	12.00	60.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
78816	TOMOGRFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO	1	100%	1,674.00	1,674.00
32650	TORACOSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	899.00	899.00
32421	TORACOCENTESIS	1	100%	156.00	156.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00



57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
7055301	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
88271.02	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) SONDA ALK	1	100%	1,471.00	1,471.00
81235	MUTACION DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,110.00	1,110.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	55.00	220.00
78305	GAMMAGRAFIA OSEA (CUERPO ENTERO)	1	20%	284.00	56.80
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	2	23%	10.00	4.57
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	23%	11.00	5.03
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	2	23%	3.00	1.37
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO	2	23%	36.00	16.46
86920	PRUEBA CRUZADA	2	23%	85.00	38.86
87040	HEMOCULTIVO	2	31%	33.00	20.27
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	2%	40.00	1.43
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	1	14%	8.00	1.14
57510	CRIOTERAPIA	1	14%	26.00	3.72
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	1	16%	120.00	19.28
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	16%	25.00	4.02
88300	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	1	16%	86.00	13.82
Subtotal					12,310.77

Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
24515	CARBOPLATINO	450mg	INYECT		8	100%	29.00	232.00
26363	PACLITAXEL	100mg	INYECT	16.7mL	12	100%	19.36	232.32
05577	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INYECT	1 mL	8	49%	8.56	33.75
06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	10	10%	0.15	0.15
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		98	10%	0.10	0.98
04514	LORATADINA	10mg	TAB		7	10%	0.05	0.04
03570	FILGRASTIM	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	31%	7.21	11.07
06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		20	2%	0.12	0.04
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		714	21%	0.10	15.04
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		102	31%	0.08	2.56
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	365	1%	0.04	0.10
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		3	14%	0.10	0.04
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15 mg/5mL	JAR	120 mL	1	17%	0.02	0.00
03718	GABAPENTINA	300 mg	TAB		21	16%	0.06	0.20
Subtotal								528.31
Total								12,839.09

PATOLOGIA

Cáncer de Pulmón de Células de No Pequeñas Metástasis Cerebro

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	5	100%	20.00	100.00
85014	HEMATOCRITO	5	100%	6.00	30.00
85018	HEMOGLOBINA	5	100%	6.00	30.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	5	100%	17.00	85.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	5	100%	6.00	30.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	5	100%	12.00	60.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	5	100%	6.00	30.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	5	100%	11.00	55.00
84520	UREA	5	100%	12.00	60.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	5	100%	12.00	60.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	5	100%	12.00	60.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	5	100%	14.00	70.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	5	100%	12.00	60.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	5	100%	11.00	55.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	5	100%	12.00	60.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	5	100%	12.00	60.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1,945.00



74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2,170.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO	1	100%	1,674.00	1,674.00
32650	TORACOSCOPIA QUIRURGICA	1	100%	899.00	899.00
32421	TORACOCENTESIS	1	100%	156.00	156.00
78822	BIOPSIA GUIADA POR TAC	1	100%	235.00	235.00
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA	1	100%	25.00	25.00
7055301	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
88271.0 2	HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) SONDA ALK	1	100%	1,471.00	1,471.00
81235	MUTACION DEL GEN EGFR (EXONES 18, 19, 20 Y 21) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,110.00	1,110.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	13	100%	45.00	585.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	55.00	220.00
77315.0 1	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	100%	230.00	2,300.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	1	100%	20.00	20.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	2	23%	10.00	4.57
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	2	23%	11.00	5.03
86996	EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES	2	23%	3.00	1.37
86900	GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO	2	23%	36.00	16.46
86920	PRUEBA CRUZADA	2	23%	85.00	38.86
87040	HEMOCULTIVO	2	31%	33.00	20.27
84443	HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2	2%	40.00	1.43
85651	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	1	14%	8.00	1.14

57510	CRIOTERAPIA				1	14%	26.00	3.72
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION				1	16%	120.00	19.28
57500	TOMA DE MUESTRA - BIOPSIA QUIRURGICA				1	16%	25.00	4.02
88300	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA				1	16%	86.00	13.82
Subtotal								14,573.97
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
24515	CARBOPLATINO	450mg	INY		8	100%	29.00	232.00
26363	PACLITAXEL	100mg	INY	16,7mL	12	100%	19.36	232.32
05577	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INYECT	1 mL	8	49%	8.56	33.75
06644	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/mL	INY	1 mL	10	10%	0.15	0.15
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		98	10%	0.10	0.98
04514	LORATADINA	10mg	TAB		7	10%	0.05	0.04
03570	FILGRASTIM	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	5	31%	7.21	11.07
06126	TIAMAZOL	5 mg	TAB		20	2%	0.12	0.04
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		714	21%	0.09	13.09
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		102	31%	0.08	2.56
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		714	21%	0.10	15.04
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		102	31%	0.08	2.56
04381	LEVOTIROXINA	0.1 mg	TAB	100 ug	365	1%	0.04	0.10
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		3	14%	0.10	0.04



02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15 mg/5mL	JAR	120 mL	1	17%	0.02	0.00
03718	GABAPENTINA	300 mg	TAB		21	16%	0.06	0.20
Subtotal								543.97
Total								15,117.94

**ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA
ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Andrely Cristina HUERTA ROSARIO	Medico, epidemióloga	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Tecnólogo Médico, epidemiología y evaluaciones de tecnologías sanitarias	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Stefanny Maria HUAMAN CAMACHO	Economista, responsable del estudio de costo enfermedad	INS/CETS	Equipo metodológico
5	Luis MAS LOPEZ	Médico, especialista en materia oncológica	INEN	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médico, especialista en materia oncológica	INEN / RON	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Juana GOMEZ MORALES	Quimico Farmaceutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Sherly FIGUEROA MATURRANO	Licenciada en enfermería especializada en epidemiología	IAFAS (SIS)	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Mercedes Helga EGÜES TAPIA	Médico, especialista en materia oncológica	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Médico especialista en gestión	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo

**ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS
POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC**

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Andreyly Cristina HUERTA ROSARIO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny Maria HUAMAN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis MAS LOPEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sherly FIGUEROA MATURRANO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mercedes Helga EGÜES TAPIA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)**PREGUNTA:**

¿Debería usarse pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de solo carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo?

Población:	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR o ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo
Intervención:	Pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel
Comparador:	Carboplatino y paclitaxel
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global / crítico • Calidad de vida / crítico • Eventos adversos serios / crítico • Eventos adversos de grado 3 a 4 / importante
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME - <u>No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u>	El grupo de trabajo valoró este criterio como “no existe alternativa” (necesidad no cubierta) por unanimidad considerando que las opciones terapéuticas recomendadas en guías de práctica clínica no se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias.	Teniendo en consideración que la solicitud de la presente evaluación está dirigida a pacientes independientemente de la expresión PD-L1, del estado funcional y no se está considerando a los pacientes con contraindicaciones al uso de inmunoterapia, el Grupo de Trabajo consideró que la opción recomendada para la población objetivo son los regímenes combinados de quimioterapia e inmunoterapia. Estas opciones no se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias. Si bien, la quimioterapia basada en carboplatino y paclitaxel (comparador de la presente evaluación) se encuentra disponible

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		<p>en PNUME, las opciones de inmunoterapia, que conforman el esquema recomendado, no lo están.</p>
<p>Efectos deseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé 	<p>Sobrevida global según incidencia de muertes (mediana de seguimiento de 14.3 meses): En la población total: Beneficio de magnitud moderada (disminución de - 10 %, IC95%: -17 % a -2 %), certeza de evidencia muy baja. En pacientes PDL1 ≥1%: Beneficio de magnitud moderada (disminución de - 13 %, IC95%: -21% a -3%), certeza de evidencia muy baja. En pacientes PD-L1<1%: Beneficio de magnitud trivial (disminución de - 4 %, IC95%: -16% a +9%), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Sobrevida global según incidencia de muertes (mediana de seguimiento de 56.9 meses): En la población total: Beneficio de magnitud pequeña (disminución de - 7% , IC95%: -13% a -2%), certeza de evidencia muy baja. En pacientes PDL1 ≥1%: Beneficio de magnitud moderada (disminución de -12 %, IC95%: -19% a -5%), certeza de evidencia muy baja. En pacientes PD-L1<1%: Daño de magnitud trivial (incremento de +2%, IC95%: -8% a +12%), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Sobrevida global según tiempo de sobrevida (mediana de seguimiento de 14.3 meses): En la población total: Beneficio de magnitud moderada (aumento de +5.5%, IC95%: NR), certeza de evidencia muy baja. En pacientes PDL1 ≥1%: Beneficio de magnitud moderada (aumento de +6.1%, IC95%: NR), certeza de evidencia muy baja. En pacientes PD-L1<1%: Beneficio de magnitud pequeño (aumento de +4 %, IC95%: NR), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Sobrevida global según tiempo de sobrevida (mediana de seguimiento de 56.9 meses):</p>	<p>La recomendación del equipo técnico de CETS-INS fue concluir en que los efectos son muy inciertos (juicio de efectos deseables “no lo sé”) para los resultados que reporta la evidencia debido a la certeza de la evidencia muy baja y a tomar con cautela los resultados desfavorables en pacientes con estado PD-L1 <1%. Puesto que, si bien la certeza de evidencia fue muy baja para todos los resultados, el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel mostró una tendencia al beneficio en estos desenlaces excepto en la sobrevida global (en términos de mortalidad) para el grupo de pacientes con estado PD-L1 <1%.</p> <p>Durante la votación respectiva, tres miembros del Grupo de Trabajo concluyeron en beneficios “moderados” para todos los pacientes independientemente del estado PD-L1, un miembro consideró beneficios “moderados” en pacientes con PD-L1 ≥ 1% y dos miembros consideraron el juicio “no lo sé” debido a la incertidumbre en los resultados del estudio.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	<p>En la población total: Beneficio de magnitud moderado (aumento de +5.6%, IC95%: NR), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>En pacientes PDL1 ≥1%: Beneficio de magnitud moderada (aumento de +5.9 %, IC95%:NR), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>En pacientes PD-L1<1%: Beneficio de magnitud pequeña (incremento de +4%, IC95%:NR), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Calidad de vida: Beneficio de magnitud pequeña (+4.9 puntos, IC95%: +1.4 a +8.3), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Entre todos los desenlaces se votó por efecto deseable: MODERADO</p>	
<p>Efectos indeseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé 	<p>Eventos adversos serios (Seguimiento: 19 meses aproximadamente): Daño de magnitud trivial (incremento de + 2.3% IC95%: -5.0 % a +11.8 %), certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Se tomó en consideración los resultados en el desenlace importante de eventos adversos grado 3 a más (diferencia absoluta de + 5 % con IC95%: -5 % a +17 %, diferencia absoluta de + 4.2 % con IC95%: -3 % a +13 % y de + 5% con IC95%: -3% a +13% a los 7.8, 14.3 y 56.9 meses de mediana de seguimiento, respectivamente).</p> <p>Se votó por efectos indeseables: TRIVIAL</p>	<p>Al igual que para los efectos deseables, la recomendación del equipo técnico de CETS-INS fue concluir en que los efectos son muy inciertos (juicio de efectos indeseables “no lo sé”) para los resultados que reporta la evidencia debido a la certeza de la evidencia muy baja. Durante la votación respectiva cuatro miembros del Grupo de Trabajo concluyeron en daños “trivial” mientras que dos miembros consideraron “no lo sé” debido a la incertidumbre en los resultados del estudio.</p>
<p>Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta - Moderada - Baja - Muy baja - Ningún estudio incluido 	<p>La certeza de evidencia de todos los desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios) fue valorada como muy baja</p> <p>Certeza de evidencia: MUY BAJA</p>	
<p>Balance de efectos ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</p>	<p>El balance de la magnitud de los efectos deseables (moderado) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (trivial); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el Grupo de</p>	<p>Cuatro miembros el Grupo de Trabajo votaron por la opción “probablemente favorece la intervención” y dos miembros consideraron “no lo sé” debido a a certeza de la evidencia muy baja.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - <u>Probablemente favorece a la intervención</u> - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 	<p>Trabajo fue: PROBABLEMENTE FAVORECE A LA INTERVENCIÓN</p>	
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora 	<p>Dado que el moderado beneficio de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel está basado en evidencia de muy baja certeza el grupo de trabajo acordó que la tecnología sanitaria es NO INNOVADORA por mayoría de votos.</p>	<p>Cinco miembros consideraron que la tecnología sanitaria es no innovadora mientras que un miembro concluyó en tecnología sanitaria innovadora.</p>
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - <u>Probablemente aumentada</u> - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>No se identificaron estudios que evalúen el impacto del uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la equidad en salud para los pacientes con CPCNP, metastásico, escamoso. El panel deliberó sobre los siguientes argumentos: el representante de la institución solicitante (INEN) mencionó que la disponibilidad de la TS evaluada aumentaría el acceso de un tratamiento que ya es indicación en otros lugares. Asimismo, mencionó que el uso de la TS no requiere mayores equipos o supervisión adicional que lo requerido para el uso del comparador. La representante de DPCAN mencionó que la prueba necesaria para la establecer el estado de PD-L1 está disponible de manera centralizada, por lo que habría pacientes que no pueden acceder a la prueba en caso la recomendación está sujeta a la determinación del estado PD-L1.</p> <p>El Grupo de Trabajo concluyó que el uso de la TS PROBABLEMENTE AUMENTA la equidad por mayoría de votos.</p>	<p>Tres miembros consideraron equidad “probablemente aumentada”, dos miembros concluyeron en “probablemente ningún impacto” y un miembro consideró “no lo sé”.</p>
<p>Recursos necesarios</p> <p><i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p>	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la población objetivo</p>	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>genera un incremento anual en los costos por paciente entre 308,674.40 y 309,343.25 soles versus el uso de carboplatino y paclitaxel valorándose el uso de recursos como COSTO EXTENSOS por unanimidad.</p>	
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u> 	<p>No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de pembrolizumab más quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO, por unanimidad.</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN A FAVOR
Se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

“En pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, escamoso, con genes EGFR y ALK no mutados, sin tratamiento sistémico previo, el Grupo de Trabajo recomienda el uso de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en lugar de carboplatino y paclitaxel (recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja)”

Comentarios:

- El grupo de trabajo consideró que al existir evidencia de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel en la población de la presente ETS-EMC deben generar evidencia sobre efectividad clínica y reportarla a RENETSA y DIGEMID anualmente. Esta información será utilizada en una reevaluación de esta ETS-EMC en un plazo de 2 años.
- En pacientes con PD-L1<1% se recomienda tener precaución al momento de decidir si brindar o no pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel debido a que la certeza de evidencia fue muy incierta, por lo que la decisión de administrar este medicamento y sus consecuencias en este subgrupo de pacientes se evaluará de manera individual a criterio del médico tratante.
- En el marco de la evidencia presentada, esta tecnología sanitaria fue evaluada en pacientes con estado funcional según el instrumento ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 o 1 y sin evidencia de metástasis al SNC sintomática (sin síntomas neurológicos, sin necesidad de corticoides, sin lesión >1,5 cm). Por lo que, la recomendación se aplicaría a este grupo de pacientes.

b. Justificación

El Grupo de Trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel	En pacientes con CPCNP metastásico, escamoso con genes ALK no mutados y sin tratamiento sistémico previo que recibieron pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, si bien la certeza de la evidencia fue muy baja, se encontró una tendencia al beneficio moderado, en términos de mejora de la supervivencia global sobre todo en los pacientes con estado PD-L1 $\geq 1\%$. Asimismo, se encontró un beneficio de magnitud pequeña en la calidad de vida. No obstante, los efectos encontrados parten de una certeza de la evidencia muy baja por riesgo de sesgo muy serio e imprecisión, por lo que el beneficio es incierto. Respecto a los efectos indeseables, se encontró un daño trivial en términos de eventos adversos serios. Este resultado también mostró riesgo de sesgo muy serio e imprecisión, por lo que el daño trivial aún es incierto. Por lo tanto, es necesario generar evidencia sobre la efectividad clínica y realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes que reciban pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel por parte de las IPRESS que la utilice. Por todo ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, aunque es necesaria una reevaluación de la recomendación en un plazo de 2 años.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	La certeza de evidencia para todos los desenlaces críticos (supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios) e importantes (eventos adversos grado 3 o 4) fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	A la fecha de la presente evaluación no se dispone de ningún estudio que evalúe la costo-efectividad del pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel para la población objetivo de interés.
Recomendación a favor del uso de la TS		
La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la tecnología sanitaria por parte del Ministerio de Salud. De acuerdo a lo previsto en el numeral 13.14 del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA(45), de considerarse la adquisición de pembrolizumab más carboplatino y paclitaxel, ésta podrá ser adquirida a través de los mecanismos diferenciados establecidos en el referido Reglamento.		