



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER UROTELIAL DE VEJIGA AVANZADO Y
PROGRESIVO A QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Abril, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga avanzado y progresivo a quimioterapia basada en platino. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 016-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
CE	Comité Evaluador





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	9
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	15
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	16
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS	22
V. DISCUSIÓN.....	25
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES.....	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
IX. ANEXOS	34



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de vejiga es la décima forma de cáncer más frecuente en el mundo, con un estimado de 549,000 nuevos casos y 200,000 muertes en el 2018 y es cuatro veces más común en hombres que en mujeres. El tipo histológico más predominante es el carcinoma urotelial. La mayoría de los casos se presentarán como carcinomas no musculo-invasores y pueden ser manejados de manera efectiva mediante resección quirúrgica. Entre el 10-15% de los pacientes presentarán formas avanzadas de la enfermedad y para ellos el manejo estándar se basa en la quimioterapia (QT) a base de platinos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes progresarán y su sobrevida es de 7-10 meses aproximadamente.
- En la actualidad dentro del petitorio farmacológico de EsSalud existen otras alternativas quimioterapéuticas para pacientes que ya han recibido previamente QT a base de platino, como los taxanos. Los médicos especialistas enviaron al IETSI la solicitud de evaluación de uso de pembrolizumab como una posible mejor alternativa a la QT a base de taxanos. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la unión de PD-L1 y PD-L2 al receptor PD-1 presente en las células T y de esta manera bloquea la inhibición de la vigilancia de las células T. Por lo tanto, el objetivo de presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil tóxico de pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial de vejiga metastásico y progresivo a la QT basada en platino.
- Luego de realizar una búsqueda sistemática con respecto al uso de pembrolizumab con cáncer urotelial de vejiga metastásico y progresivo a la QT basado en platinos. Se identificaron e incluyeron en el presente dictamen tres guías de práctica clínica (GPC) de *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2016, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2015, y *The European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2014; tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): NICE 2018, *pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee (pERC)* 2018 y Haute Autorite de Sante HAS 2018; y, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) publicado por Bellmunt J et al 2017, cuyo objetivo fue comparar el uso de pembrolizumab con el de quimioterapia elegida por el investigador, en pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de la quimioterapia en base a platino.
- Con respecto a las tres GPC internacionales consultadas, las recomendaciones de tratamiento de estos pacientes incluyen a la monoterapia con taxanos (paclitaxel o docetaxel), participar en un ensayo clínico o volver a recibir QT en base a platino si el tiempo de progresión es > 12 meses. Es de notar que la guía





ASCO del 2016 es la más actualizada, y que fue antes de la aprobación del uso de pembrolizumab para estos pacientes.

- De las ETS consultadas, NICE y pERC emitieron una recomendación a favor del uso de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea, pero condicionada a un descuento en su precio con el fin de llevarlo a un nivel aceptable de costo efectividad. Por otro lado, la ETS realizada por HAS concluyó que pembrolizumab proporciona una mejora del beneficio clínico, pero de menor magnitud (ASMR¹ IV), en comparación con la quimioterapia, esta categorización del beneficio clínico ofrece mayores argumentos para convenir un descuento en el precio del medicamento con el fabricante.
- La eficacia clínica y perfil de toxicidad de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de vejiga urotelial localmente avanzado o metastásico que progresaron a QT con platino, se evaluó en un único ECA (estudio KEYNOTE- 045) cuyos resultados principales han sido publicados por Bellmunt J et al 2017. Este fue en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de fase III y controlado con la monoterapia elegida por el investigador (docetaxel, paclitaxel o vinflunina, este último solo disponible en Europa).
- En este estudio se observó una ganancia en la sobrevida global (SG) de 2.9 meses comparado con la QT de elección del investigador, sin diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión. La ganancia moderada de aproximadamente tres meses en la SG con pembrolizumab esta contrastada con una mayor mortalidad con pembrolizumab durante los dos primeros meses de tratamiento. En el estudio KEYNOTE 045 se observó un cruce de las curvas de la SG acumulada. Así, durante los primeros dos meses, hubo 43 muertes en el grupo de pembrolizumab y 24 muertes en el de QT, lo cual se traduce en un riesgo relativo de muerte con pembrolizumab comparado con QT de 1.8 y un aumento del riesgo absoluto del 7% durante los dos primeros dos meses de tratamiento. Asimismo, dado que se observa que las curvas de Kaplan-Meier se cruzaron alrededor del tercer mes de seguimiento, no se cumpliría con el supuesto de proporcionalidad de los *hazard ratio*, el cual es necesario para el cálculo del estimado de sobrevida global a través del modelo de regresión de Cox.
- Los autores del mencionado estudio sugieren que la mayor mortalidad precoz con pembrolizumab estaría asociada a la presencia de metástasis hepática y al tratamiento previo con QT < 3 meses, sin embargo, esto resulta poco convincente ya que el estudio KEYNOTE 045 usó la aleatorización estratificada por cuatro factores pronósticos, que incluyen los dos mencionados (i.e. presencia de metástasis hepática y el tratamiento previo con QT < 3 meses). Además, del nivel



¹ Medida del valor clínico añadido.

de hemoglobina (Hb) y la puntuación ECOG. Esto se realizó con el objetivo de lograr una distribución similar entre los grupos de estos cuatro factores que pueden afectar los desenlaces. Así, una buena aleatorización asegura que los grupos que se están comparando tienen pacientes con similares factores de pronóstico (o de gravedad semejante) y que las diferencias en los desenlaces se deben al tratamiento y no están confundidas por ellos. Con ello, en el caso hubiese un desbalance en la distribución de dichos factores o una mayor toxicidad por el tratamiento, hubiera sido útil mostrar las causas de muerte de estos pacientes durante los primeros dos meses y tener una mejor idea de dicha causa. Los autores del estudio no han respondido a estas interrogantes y los análisis exploratorios del grupo revisor del HAS son insatisfactorios (ningún valor de p de interacción resultó significativo) por lo que la mayor mortalidad con pembrolizumab observada durante los primeros dos meses del tratamiento sigue siendo incierta.

- Respecto al perfil de toxicidad, según el estudio KEYNOTE 045 la incidencia de EA fue alta y similar entre los grupos de pembrolizumab y QT (93% y 98%, respectivamente). Igualmente, la incidencia de EA serios fue considerable y comparable entre pembrolizumab y QT (ambas 40%). Los EA de origen inmunológico (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis y reacciones asociadas a la infusión) han sido las más frecuentes en el grupo de pembrolizumab con el 17% en el grupo de pembrolizumab versus el 7% en el grupo de QT.
- Los autores reportaron una diferencia estadísticamente significativa entre la puntuación de calidad de vida, respecto al basal, a favor de pembrolizumab. Sin embargo, la diferencia no alcanzó el valor mínimo considerado clínicamente importante. Además, solo se tomaron como relevantes los resultados a la semana 15 cuando se recogió información hasta la semana 51. Por encima de estas inconsistencias, está la naturaleza abierta del estudio, aumentado el riesgo de sesgo. Todo esto disminuye considerablemente la confianza en estos resultados. Por ello, el impacto del tratamiento con pembrolizumab en la calidad de vida es aún incierto.
- Así, comparado con la QT (taxanos), el tratamiento con pembrolizumab en los casos de cáncer urotelial metastásico que progresaron a una primera línea con QT a base de platino, ofrece una ganancia modesta de tres meses en la supervivencia global, pero contrastada con un mayor riesgo de muerte durante los primeros dos meses de tratamiento. Los factores asociados con esta mayor mortalidad precoz no están aún aclarados y no existe evidencia sólida de que el tratamiento impacte positivamente en la calidad de vida de los pacientes. Hasta que no se aclaren los factores asociados con esta mayor mortalidad precoz, ya que todos los pacientes están expuestos a este mayor riesgo en la mortalidad inicial, el balance riesgo beneficio es incierto.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER UROTELIAL DE VEJIGA AVANZADO Y PROGRESIVO
A QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial de vejiga metastásico y progresivo a la QT basada en platino.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de pembrolizumab para el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga avanzado y progresivo a la quimioterapia basada en platino. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Nelson Cueva Muñoz, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio de pembrolizumab según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes mayores de 18 años con cáncer urotelial progresivo a una primera línea de quimioterapia basada en platino, ECOG 0-1
I	Pembrolizumab
C	Quimioterapia
O	Aumento de la sobrevida

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Pacientes adultos con carcinoma urotelial de vejiga con enfermedad avanzada y progresión a quimioterapia basada en platino
I	Pembrolizumab
C	Quimioterapia (taxanos)
O	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida de progresión Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de vejiga (CV) es la enfermedad maligna más común del sistema urinario (Siegel 2016). El tipo histológico predominante es el carcinoma urotelial (el epitelio que recubre la mucosa superficial del sistema urinario desde los túbulos colectores, cálices, pelvis, uréteres, vejiga y uretra), y representa aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de vejiga en Europa y Estados Unidos (Bellmunt 2014). En otras áreas geográficas donde es endémico la esquistosomiasis el tipo histológico escamoso es el más frecuentes (Badawi 1995).

El cáncer de vejiga se puede clasificar clínicamente según haya invadido o no el tejido muscular, en no-muscular y muscular. La mayoría de los carcinomas son no-muscular invasores en el momento del diagnóstico y pueden ser manejados efectivamente mediante resección quirúrgica y/o terapias intravesicales; sin embargo, entre el 10-15% de los pacientes desarrollará formas más avanzadas, incluyendo enfermedad localmente avanzada o carcinoma urotelial metastásico (Park 2014).

El tratamiento inicial de la enfermedad localmente avanzada o metastásica es usualmente la QT a base de cisplatino. Las personas que no pueden recibir cisplatino, incluyendo una disfunción renal o pobre funcionamiento en el score ECOG, pueden recibir carboplatino más gemcitabina. A los pacientes que no pueden recibir ninguno de los regímenes mencionados o deciden no recibirlos, se les ofrece tratamiento de soporte. Los regímenes a base de cisplatino incluyen a M-VAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino) o M-VAC HD (asociado a Factor estimulante de colonias de neutrófilos, G-CSF por sus siglas en inglés), PCG (paclitaxel, cisplatino, gemcitabina) y GC (gemcitabina, cisplatino). Los regímenes a base de carboplatino incluyen a (carboplatino-gemcitabina [CarboGem] o carboplatino, gemcitabina y paclitaxel, la combinación de paclitaxel y gemcitabina, monoquimioterapia a base de taxano o gemcitabina (Bellmunt 2014 y NCCN 2017).

Después del fracaso del tratamiento previo con sales de platino, la sobrevida del paciente es inferior a un año en presencia de un factor de riesgo (sobrevida media de 7.3 meses) e inferior a 6 meses en presencia de dos o tres factores de riesgo (mediana de supervivencia de 1.7 a 3.8 meses) (Bellmunt 2010). Los factores de riesgo considerados en estos pacientes son: un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl, ECOG=1 y la presencia de metástasis hepática (Bellmunt 2010).

Las opciones de tratamiento de segunda línea para los pacientes que progresan incluyen a la monoterapia con taxanos como docetaxel o paclitaxel (ambas alternativas incluidas dentro del petitorio farmacológico de EsSalud) o mejor terapia de soporte. Los datos publicados sobre los tratamientos de segunda línea muestran una mediana de sobrevida global de 7 a 9 meses con paclitaxel o docetaxel y de 5 a 13 meses con gemcitabina (Ortmann 2013). No obstante, se envió al IETSI la solicitud de evaluación de uso de pembrolizumab como una posible mejor alternativa a la QT a base de taxanos.



En el 2017 se autorizó para su comercialización el uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que progresó al tratamiento a base de platino.

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil tóxico de pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial de vejiga avanzado y progresivo a la quimioterapia basada en platino.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos: PD-L1 y PD-L2. Normalmente, la unión de PD-L1 y PD-L2 al receptor PD-1, presente en las células T, inhibe la proliferación de estas células y la consecuente producción de citoquinas (FDA 2017). El mecanismo de acción de pembrolizumab es bloquear la inhibición de la vigilancia inmunológica de las células T activas, que incluye la respuesta inmune anti-tumor.



En mayo 2017, la FDA aprobó el uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado, en dos situaciones clínicas: 1) pacientes que no son elegibles para QT a base de cisplatino y 2) pacientes que han progresado durante o después de recibir QT o dentro de los 12 meses del tratamiento adyuvante o neoadyuvante con QT a base de platino. Se recomienda la dosis de 200 mg administrada por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta los 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (FDA 2017, EMA 2017).



Por otro lado, en el documento de aprobación por la FDA se menciona que se debe modificar la dosis de pembrolizumab en los siguientes casos de efectos adversos: neumonitis de grado 2, nefritis de grado 2, colitis de grado 3-4, toxicidad hematológica de grado 4, aumento ≥ 3 veces hasta 5 veces los valores normales de AST y ALT, o 1.5 a 3 veces el valor de bilirrubinas u otra reacción adversa de grado 3.

Asimismo, se recomienda la discontinuación permanente de la administración de pembrolizumab ante los siguientes: cualquier EA que amenace la vida, neumonitis de grado 3-4 o neumonitis recurrente de grado 2, nefritis de grado 3-2, elevación de 5 veces o más AST o ALT o tres veces más el valor normal superior de bilirrubinas

Considerando el precio de S/. 10,996.00 (sistema informático SAP 2017) por un vial de pembrolizumab (100 mg/4 ml) y el régimen de 200 mg cada 3 semanas, el costo de un ciclo es de S/. 21,992 y el costo del tratamiento de un año asciende a S/ 373,864.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga avanzado y progresivo a la quimioterapia basada en platino. Esta búsqueda se realizó utilizando los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (PubMed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.



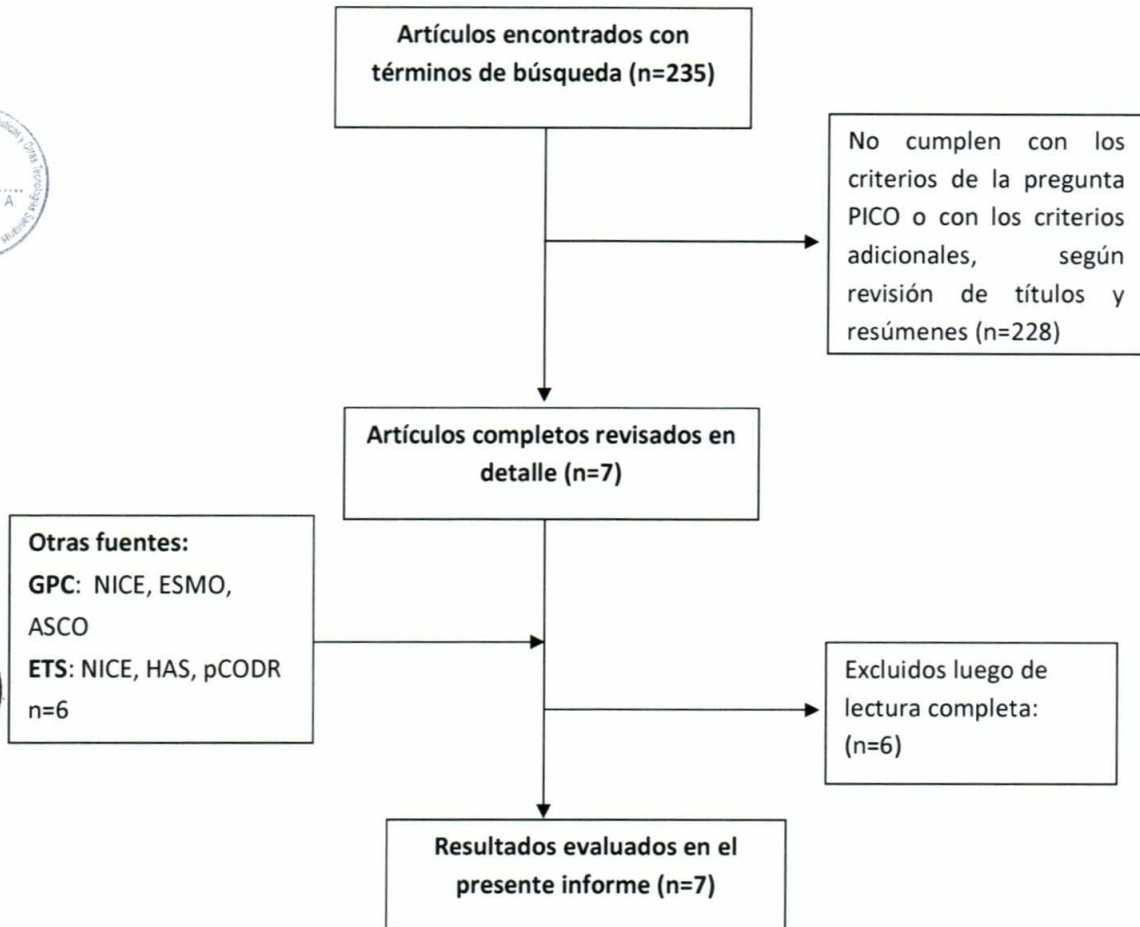
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Pembrolizumab:** Pembrolizumab, anti-PD-1, Keytruda
- **Urothelial cancer:** Urinary Bladder Neoplasms, Neoplasm, Urinary Bladder, Neoplasms, Bladder, Bladder Tumors, Urinary Bladder Cancer, Malignant Tumor of Urinary Bladder, Cancer of the Bladder

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA





A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga avanzado y progresivo a la quimioterapia basada en platino.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- ASCO 2016 - American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-2015 Bladder cancer: diagnosis and management.
- ESMO – 2014. Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.



Evaluaciones de tecnología sanitaria

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy”.
- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee (pERC) Final recommendation for pembrolizumab for Metastatic Urothelial carcinoma. February 15, 2018
- Haute Autorite de Sante (HAS) - Pembrolizumab. Commission de la transparence. Avis 21 février 2018 ETS Francia



Estudios primarios

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Bellmunt J et al. 2017- Pembrolizumab as a second line therapy for advanced urothelial carcinoma.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

ESMO – 2014. Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

En caso de que los pacientes con cáncer de vejiga metastásico que progresan luego de recibir QT en base de platino, esta guía recomienda seguir un tratamiento dependiendo del tiempo transcurrido desde la progresión. En caso de progresión tardía (> 12 meses), se recomienda reusar el régimen de quimioterapia con base de platino, y en caso de progresión temprana (<12 meses) una de las tres opciones: tratamiento con un taxano, vinflunina o inclusión en un ensayo clínico.

NICE-2015 Bladder cancer: diagnosis and management

En esta GPC se recomienda considerar la quimioterapia de varios agentes en personas con cáncer de vejiga urotelial localmente avanzado o metastásico y que progresan a una primera línea de quimioterapia, pero siempre y cuando el paciente tenga función renal adecuada y con puntuación de ECOG de 0-1. Los regímenes recomendados incluyen a gemcitabina + cisplatino, o M-VAC acelerado de alta dosis (Metotrexate, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino) + G-CSF (factor estimulante de colonias de neutrófilos).

En caso de que los pacientes no puedan recibir quimioterapia a base de cisplatino, se recomiendan los siguientes regímenes: carboplatino + paclitaxel o gemcitabina + paclitaxel. La evidencia fue graduada como de muy baja calidad según GRADE. La información proviene de estudios pequeños de un solo brazo. La falta de una información de mayor calidad se tradujo en recomendaciones débiles respecto a los regímenes de quimioterapia.

Esta guía recomienda de manera débil a la quimioterapia a base de platino en pacientes con cáncer de vejiga urotelial localmente avanzado o metastásico y que progresan a una primera línea de quimioterapia. Este nivel de fuerza débil se debe a la muy baja calidad de la evidencia.

ASCO 2016 - Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement

En los pacientes que progresan después de recibir quimioterapia a base de platino para enfermedad metastásica, esta guía recomienda que el paciente participe en un ensayo clínico o una terapia con un solo agente (eg, paclitaxel, docetaxel, o vinflunina, si está disponible).



ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy” 2018

Luego de que el fabricante ofreciera un descuento confidencial en el precio de pembrolizumab, el Comité de Revisores de NICE (CRN) recomendó el uso de pembrolizumab como una opción de tratamiento del carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado en adultos que recibieron anteriormente quimioterapia a base de platino.

Es claro que la recomendación a favor de su uso está condicionada al cumplimiento de las condiciones del acuerdo de acceso gestionado (*managed access agreement*) entre el fabricante y el sistema de salud del Reino Unido (National Health System-NHS-). Mediante el acceso gestionado concertado, Merck Sharp & Dohme hizo un acuerdo comercial con el NHS para reducir el costo de pembrolizumab. Los términos financieros de este acuerdo son confidenciales y no se describen en el documento.

La evidencia de la efectividad clínica de pembrolizumab proviene de los datos recogidos hasta septiembre del 2016 del estudio KEYNOTE-045. Este estudio fue un ECA controlado y abierto. El estudio incluyó a personas con enfermedad progresiva o recurrencia del cáncer urotelial, después del tratamiento con un régimen a base de platino (cisplatino o carboplatino). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab o al tratamiento de elección del investigador incluyendo a paclitaxel, docetaxel o vinflunina (este último medicamento solo tiene autorización en Europa). El fabricante también proporcionó al grupo NICE también un modelo económico con datos recogidos hasta enero 2017.

El CRN consideró que había evidencia de que pembrolizumab ofrecía un beneficio clínico; aunque el CRN resaltó que la evaluación de su costo efectividad era incierta. Debido a que el gráfico de los *hazard ratio* (HR) acumulativos muestra que los HR se cruzan, no se cumple el supuesto de proporcionalidad de los HR, por ello, los revisores de NICE tuvieron que usar modelos para ajustar estos datos. Sin embargo, los métodos para tal ajuste no fueron completamente satisfactorios y tanto el grupo revisor de NICE como el fabricante no coincidieron con los supuestos de tales ajustes para realizar un nuevo modelo. Por ejemplo, para determinar el punto a partir del cual las curvas se distanciaban del punto de cruce, el fabricante de pembrolizumab lo eligió en la semana 40 de seguimiento, mientras que el CRN eligió la semana 24, por considerar que estaba más cerca del punto donde se cruzaban las curvas de la SG. La extrapolación era necesaria debido a que el estudio KEYNOTE 045 solo tenía un seguimiento promedio de 18 meses. También se recurrió a la opinión de expertos para estimar la sobrevida a los 5 años, el resultado fue que los valores fueron discrepantes. Se concluyó que eran posibles varias curvas de extrapolación como consecuencia de que no era claro cuál extrapolación de la SG era la más apropiada para usar en el modelamiento económico.



Se consideraron todos estos modelos, pero todas las estimaciones de la Relación costo efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) fueron consideradas como no costo-efectivas.

Con estos resultados observados donde se consideró que pembrolizumab no era una tecnología costo-efectiva, el fabricante presentó una propuesta al comité revisor de NICE para reconsiderar a pembrolizumab dentro de los medicamentos financiados por el *Cancer Drugs Fund* en vez de una aprobación regular, y adjuntando a esta propuesta un acuerdo comercial confidencial. El CRN consideró que los ICER en base a esta oferta comercial por parte del fabricante, estaban en línea de ser considerados como costo efectivos.


En esta ETS se observa que el CRN tuvo problemas para estimar la relación costo efectividad de pembrolizumab. El comité revisor resaltó que los análisis económicos mostraron que los parámetros de extrapolación de la SG tenían el mayor impacto en los resultados del ICER. El comité resaltó que había mucha incertidumbre en la estimación de la SG a largo plazo y que la extrapolación de la SG era muy incierta. Tras esta evaluación el fabricante tuvo que hacer una oferta confidencial con el NHS que incluía la reducción en el precio de pembrolizumab.

pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee Final recommendation for pembrolizumab for Metastatic Urothelial Carcinoma. February 15, 2018

El pERC (revisores de medicamentos oncológicos de Canadá) recomendó el reembolso de pembrolizumab solo si la evaluación de la relación costo efectividad mejoraba hasta un nivel aceptable. Los pacientes potenciales debían tener carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que progresaron durante o luego de QT basada en platino.


Esta recomendación condicional se hizo debido a que a pesar de que se aceptó que pembrolizumab se asociaba con un beneficio clínico comparado con QT en términos de SG y un perfil de toxicidad aceptables, pembrolizumab no resultaba ser una tecnología costo-efectiva, además de que el impacto presupuestario sería mayor al presentado por el fabricante.

Por ello, el pERC señaló los pasos potenciales para poner a disposición esta tecnología a los pacientes descritos. Se especificaron los siguientes aspectos a implementar o considerar para hacer efectiva esta recomendación: arreglos en el precio de pembrolizumab, usar el rango de dosis de 2 mg/kg a 200 mg, en vez de la dosis plana de 200 mg cada tres semanas, aumentar la frecuencia de exámenes de confirmación de progresión y así evitar el uso de pembrolizumab (en caso de ser una pseudo-progresion), discutir en cada jurisdicción la duración del tratamiento (la mediana de la duración del tratamiento en el ensayo fue de 3.45 meses).




Los evaluadores consideraron que había evidencia de mejora de la SG, aceptaron los valores de la evaluación de la calidad de vida (a pesar de provenir de un estudio abierto) y toxicidad aceptable. Concluyeron que pembrolizumab ofrecía un beneficio clínico en pacientes con carcinoma urotelial metastásico (MUC, por sus siglas en inglés) que han progresado durante o después de recibir QT con platino o dentro de los primeros 12 meses de haber completado la QT (en base a platino) neoadyuvante o adyuvante

Aunque en el ensayo SE utilizó la dosis de 200 mg cada 3 semanas, no hay evidencia que sugiera que esta dosis sea superior a 2mg/kg (la dosis usada en los ensayos iniciales de pembrolizumab). El grupo revisor consideró no usar una dosis plana de 200 mg (por ser más costosa y exponer al paciente a mayor medicamento), si no dosis desde 2 mg/kg hasta 200 mg.



El comité revisor de pERC consideró que pembrolizumab no era costo efectivo comparado con QT. Señalando a los siguientes como factores influyentes en el costo incremental: el costo de pembrolizumab, duración del tratamiento, horizonte temporal, métodos usados para extrapolar la SG (el cual incluyó el cruce de los pacientes al tratamiento opuesto al asignado) y los puntos de corte para la SG. De estos, los más influyentes del costo incremental fueron el precio de pembrolizumab y la duración del tratamiento. Siendo el método de extrapolación y el punto de corte para estimar la SG los factores más influyentes de la efectividad incremental. El comité revisor también discutió sobre la dosis recomendada de pembrolizumab y a pesar de que los fabricantes argumentaron que no existía evidencia del efecto de la dosis de 2 mg en pacientes con carcinoma urotelial, el comité evaluador respondió que la dosis plana de 200 mg resultaba en mayor dosis total y mayores costos.



El comité redujo el horizonte temporal de 10 años (presentado por el fabricante) a 5 años, por estar más acorde con los resultados de la mediana de la SG de 10 meses

El reanálisis del ICER resultó en que pembrolizumab no era costo-efectivo. El fabricante no estuvo de acuerdo con el re análisis que hizo el comité evaluador (pERC) y esta respuesta motivó la preocupación del mencionado comité quien consideró que esto retrasaba el acceso al medicamento reembolsado como una opción de tratamiento.

El comité evaluó la factibilidad de implementar una recomendación de financiamiento de pembrolizumab. Para esto, el comité revisor consideró que el estudio de impacto presupuestario realizado por el fabricante infraestimaba los costos. Asimismo, el comité evaluador concluyó que, aunque el ensayo principal usó la dosis plana de 200 mg (35 dosis) no había evidencia que sugiera que está dosis sea superior a las de 2mg/kg (dosis usada en los ensayos iniciales de pembrolizumab). En general, el alto costo de pembrolizumab, el número desconocido de pacientes que recibirían las 35 dosis o re-tratamiento y un mayor mercado para pembrolizumab, el comité revisor concluyó que se requería una reducción del precio de pembrolizumab para llevar la relación costo-efectividad y la accesibilidad a niveles aceptables.



El comité también señaló que aún no existe una definición aceptada de pseudo-progresión en la comunidad clínica. A pesar de que se requiere un examen a las seis semanas para confirmar una progresión verdadera, esto no puede ser factible en todos los centros, pero que era preferible tener exámenes más frecuentes para confirmar la progresión que usar pembrolizumab en términos de menores costos asociados con mayor frecuencia de exámenes

En esta ETS no se hizo una evaluación crítica de la mayor mortalidad precoz de pembrolizumab respecto a QT, observada durante los primeros 2 meses del estudio, aceptó como válidos los resultados de la calidad de vida, a pesar de tratarse de un estudio abierto. Pero a pesar de aceptar un beneficio clínico con pembrolizumab, consideró que este no era costo efectivo, por lo cual hizo una recomendación condicional a la reducción del precio del medicamento con el fin de llevar la relación costo efectividad a un nivel aceptable.



Haute Autorite de Sante (HAS) - Pembrolizumab. Commission de la transparence. Avis 21 février 2018 ETS Francia

La comisión evaluadora de la HAS recomendó pembrolizumab como una opción de tratamiento sobre quimioterapia, en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que progresaron durante o después de la quimioterapia con base de platino, pero debiendo de tener en cuenta el mayor riesgo de muerte temprana con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia.



Los revisores del HAS evaluaron la evidencia proveniente del estudio pivotal KEYNOTE 045, y consideraron que, aunque el uso de pembrolizumab ofreció una ganancia en la SG de 2.9 meses comparado con placebo también aumentaba el riesgo de muerte en los primeros dos meses de tratamiento. Además, debido a la naturaleza abierta del estudio, los evaluadores del HAS consideraron que los resultados de la evaluación de la calidad de vida no eran confiables o robustos.

Debido al mayor riesgo de muerte precoz (durante los dos primeros meses), la comisión del HAS concluyó que pembrolizumab proporciona una mejora del beneficio clínico menor (ASMR IV) en comparación con la quimioterapia, en el tratamiento de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico después del fracaso de al menos una quimioterapia previa basada en platino. Por ello, es poco probable que pembrolizumab tenga un impacto en la salud pública.

Se evaluó el ensayo aleatorizado de fase III y abierto (KEYNOTE 045), que comparó la monoterapia con pembrolizumab en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que progresaron luego de la quimioterapia con base en platino, quimioterapia elegida por el investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina). En el segundo análisis interino (7/09/2016), luego de una mediana de seguimiento de 14.1 meses, la mediana de la SG en la población general (desenlace



primario) fue de 10.3 meses en el grupo de pembrolizumab versus 7.4 meses en el grupo de quimioterapia, lo que representa una ganancia absoluta de 2.9 meses a favor del pembrolizumab (HR=0.73 (IC del 95%: 0.59 – 0.9, p=0.002).

La comisión del HAS notó que, debido al cruce de las curvas de supervivencia, no era apropiado el uso del modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para calcular los HR, y por ello la interpretación de los resultados era difícil. Como resultado, la cuantificación de la SG ya no era posible utilizando este método solamente.

La observación de las curvas de SG muestra que durante los primeros dos meses de tratamiento se murieron más pacientes en el grupo de pembrolizumab que en el de QT. Los evaluadores del HAS tuvieron acceso a mayor información sobre las muertes ocurridas durante este periodo (dos meses iniciales) y señalaron en el documento que hubo más muertes en el grupo de pembrolizumab (43 muertes) en comparación con el grupo de quimioterapia (24 muertes) en los primeros dos meses. Con estos datos, el HAS calculó que el RR de muerte con pembrolizumab es de 1.8 (IC del 95%: 1.13 - 2.9, p=0.012), lo cual significa un aumento en el riesgo absoluto de muerte de 7.10% (IC 95% 1.55% a 12.7%), durante los dos primeros dos meses de tratamiento con pembrolizumab, comparado con QT.



Sobre un análisis exploratorio y opinión de expertos, se menciona en este documento de ETS que la presencia de metástasis hepática y una rápida progresión de la enfermedad durante un tratamiento anterior con sales de platino (desde la última quimioterapia de menos de 90 días) serían los factores probables de estar asociado con un mayor riesgo de muerte prematura. Lo que llama la atención de esta apreciación es que en los análisis por subgrupo que realizaron los evaluadores del HAS, ninguna p de interacción alcanzó un valor de significancia para sugerir tales comentarios.



Respecto a la evaluación de la calidad de vida, la comisión del HAS menciona que, debido a la naturaleza abierta y exploratoria de los análisis de calidad de vida, no pudieron sacar una conclusión.

Respecto a la tolerancia, la incidencia de eventos adversos (EA) y EA serios fueron comparables entre el grupo de pembrolizumab y el de quimioterapia (93 a 98% EA y 40% EA grave). Los efectos adversos más frecuentes (> 10%) fueron, en el grupo de pembrolizumab en comparación con el grupo de quimioterapia: neutropenia (0% versus 16.9%), anemia (17.3% versus 35.7%), prurito (23.3% versus 5.5%), alopecia (0.8% versus 38.8%), fatiga (25.9% versus 33.7%) y estreñimiento (18.8% versus 31.8%). La incidencia de EA que llevó a la interrupción del tratamiento también fue comparable entre los grupos de quimioterapia (12.5%) y pembrolizumab (8.3%).

Los efectos adversos de origen inmunológico (incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis inflamatoria y reacciones relacionadas con la infusión) fueron más numerosos en el grupo de pembrolizumab: afectaron al 16.9% (45/266) de los pacientes en el grupo de pembrolizumab: versus 7.5% (19/255) en el grupo de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER UROTELIAL DE VEJIGA AVANZADO Y PROGRESIVO
A QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

quimioterapia. Los riesgos significativos identificados son los efectos adversos inmunológicos y las reacciones relacionadas con la infusión.

Este beneficio en la supervivencia global debe ser contrastado con un mayor número de muertes en el grupo de pembrolizumab en comparación con el grupo de quimioterapia en los primeros dos meses de tratamiento y la falta de datos sólidos sobre la calidad de vida.

La presencia de metástasis hepática y una rápida progresión de la enfermedad < 3 meses se han identificado, hasta la fecha, como factores probables de estar asociados con un mayor riesgo de muerte prematura.

Dados los datos de eficacia y seguridad de un estudio de fase III que muestra una ganancia de la SG de aproximadamente 3 meses con pembrolizumab en comparación con los comparadores clínicamente relevantes (taxanos o vinflunina), los evaluadores del HAS consideraron que pembrolizumab tendría un impacto limitado en la morbilidad y la mortalidad debido al mayor riesgo de muerte en los primeros dos meses de tratamiento en comparación con la quimioterapia. Además, que el impacto en la calidad de vida no se ha demostrado hasta la fecha debido a la naturaleza abierta del estudio. Como resultado, consideraron que pembrolizumab proporciona una respuesta parcial a la necesidad de salud médica mal cubierta identificada.

Es por ello, que a pesar de que se recomendó el uso de pembrolizumab como una opción de tratamiento, la comisión HAS señala que, al momento de su prescripción, debe considerarse el mayor riesgo de muerte temprana (en los primeros dos meses de tratamiento) en comparación con la quimioterapia.

Esta ETS realizada por el HAS, se recomienda el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que progresaron durante o después de la quimioterapia con base de platino, sobre la base de un beneficio en la SG de aproximadamente tres meses, pero haciendo énfasis en tomar en cuenta el mayor riesgo de muerte durante los primeros dos meses de tratamiento comparado con QT; además, la falta de datos robustos sobre algún beneficio de pembrolizumab en la calidad de vida debido al carácter abierto del estudio KEYNOYTE 045. Aunque se ha sugerido que la presencia de metástasis hepática y una rápida progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo con sales de platino (< 3 meses), los análisis exploratorios presentados no lo sustentan.



iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Bellmunt J et al 2017- Pembrolizumab as a second line therapy for advanced urothelial carcinoma

Este fue un ECA multicéntrico y abierto cuyo objetivo fue comparar el uso de pembrolizumab con el de quimioterapia elegida por el investigador, en pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico y después del fracaso de la quimioterapia con base en platino.

Se incluyeron pacientes adultos (>18 años), con carcinoma urotelial de pelvis, uréteres, vejiga o uretra, metastásica o no resecable y que progresaron o recayeron: 1) después de al menos una quimioterapia con base de platino para el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico o no resecable, o 2) durante los 12 meses posteriores a un tratamiento perioperatorio (adyuvante o neoadyuvante) con una sal de platino en un contexto de cistectomía para un carcinoma urotelial localizado que invade el músculo; y ECOG de 0,1 Ó 2 (los pacientes con ECOG igual a 2 se incluyeron solo si su nivel de hemoglobina era ≥ 10 g/dl y no tenían metástasis hepáticas). Los criterios de exclusión fueron: haber recibido más de 2 líneas previas de tratamiento de quimioterapia o tener metástasis cerebrales activas.

Los pacientes fueron asignados al azar a una proporción de 1:1 en uno de dos grupos: 1) pembrolizumab 200 mg infusión intravenosa cada 3 semanas o 2) quimioterapia a elección del investigador, por IV cada 3 semanas: Paclitaxel 175 mg/m², Docetaxel 75 mg/m² o Vinflunina 320 mg/m².

La asignación aleatoria se realizó por los siguientes cuatro estratos: la estratificación se realizó sobre los siguientes criterios: ECOG (0/1 o 2); metástasis hepática (presencia o ausencia); nivel de hemoglobina (<10 g / dl o ≥ 10 g / dl); y, tiempo transcurrido desde la última quimioterapia (<90 días o ≥ 90 días).

El investigador eligió el protocolo de quimioterapia antes de la asignación al azar. La vinflunina era una opción solo en los países donde se tenía una autorización para su comercialización.

Los objetivos primarios fueron la SLP y la SG. Se planearon dos análisis interinos y uno final. El primer análisis interino se planificó después de la aparición de al menos 185 eventos (50% de los eventos esperados) para el análisis de SG en todos los pacientes del estudio. El segundo análisis interino se planificó después de la aparición de al menos 277 (75% de los eventos esperados) para el análisis de la SG en todos los pacientes del estudio. El análisis final de este desenlace se realizaría después de la observación de 370 muertes para detectar un HR de 0.7 con un poder de 86%. Teniendo en cuenta un período de reclutamiento de 12 meses, un mínimo de 18 meses de seguimiento y una tasa de abandono del estudio del 2%, se calculó incluir a 470 pacientes.





El riesgo alfa unilateral del estudio se controló en un 2.5% para tener en cuenta los dos principales criterios de coevaluación del estudio (SLP y SG), la evaluación de estos co-criterios en diferentes poblaciones de estudio (todos los pacientes, pacientes con PD-L1 \geq 1% y pacientes con PD-L1 \geq 10%) y la finalización de dos análisis interinos y el análisis final.

En total, el 0.5% del riesgo alfa se asignó a los supuestos de SLP y el 2% se asignó a los supuestos de la SG. Luego, el riesgo alfa de cada hipótesis se distribuyó entre los dos análisis interinos y final, de acuerdo con el método de Hwang-Shih-DeCani.

Resultados



La mayoría de los pacientes incluidos eran varones (60%) y tenían un cáncer primario en la vejiga o uretra (86%), eran mayoritariamente del sexo masculino (60%) con una mediana de edad de alrededor 65 años y ECOG de 0-1. Respecto a la presencia de factores de riesgo, un tercio de ellos tenían metástasis hepáticas, alrededor del 15% tenían una Hb < 10g/dL y cerca del 45% había terminado o discontinuado un tratamiento en menos de 3 meses.

Sobrevida global

Se observó una ganancia en la SG de cerca de 2.9 meses con pembrolizumab respecto a QT. La mediana de la SG fue de 10.3 meses (IC 95%, 8.0 a 11.8) en el grupo de pembrolizumab, y de 7.4 meses (IC 95%, 6.1 a 8.3) en el de QT. El *hazard ratio* (HR) de muerte con pembrolizumab respecto a QT fue de 0.73; IC 95% 0.59 a 0.91; P=0.002. Se debe resaltar que las curvas de Kaplan-Meier se cruzaron alrededor del tercer mes de seguimiento, lo cual indica que no se cumple el supuesto de proporcionalidad de los HR; sin embargo, los autores no discutieron este aspecto y tampoco realizaron métodos para controlarlo. Tampoco describen la naturaleza de las muertes ocurridas durante este periodo de 3 meses iniciales.

La tasa estimada de SG a los 12 meses fue de 43.9% (IC 95%: 37.8 a 49.9) en el grupo de pembrolizumab y de 30.7% (IC 95%: 25.0 a 36.7) en el de QT (RR: 0.81, IC 95% 0.71 a 0.92).

Calidad de vida

A pesar de que se recogió información hasta la semana 51, los autores eligieron reportar los resultados de la semana 15. En la semana 15, la media de la diferencia en el puntaje del instrumento QLQ-C30 (Cuestionario de 30 preguntas sobre calidad de vida en pacientes oncológicos), respecto al basal, entre pembrolizumab y QT fue estadísticamente significativa a favor de pembrolizumab, aunque la diferencia no alcanzó la diferencia mínima importante de 10 puntos o más. En general, la calidad de vida de los pacientes del grupo de pembrolizumab se mantuvo más o menos cercana a los valores basales.





Sobrevida libre de progresión

No hubo diferencias en este desenlace entre pembrolizumab y QT. El HR de muerte o progresión con pembrolizumab fue de 0.98; IC 95%: 0.81 a 1.19; P=0.42. La mediana de la SLP fue de 2.1 meses (IC 95%, 2.0 a 2.2) con pembrolizumab y 3.3 meses (IC 95%, 2.3 a 3.5) con QT.

Eventos adversos serios

La incidencia de EA serios fue similar entre pembrolizumab (39.1%) y QT (40.8%). En el grupo de pembrolizumab.



Eventos adversos generales

Se observaron altas tasas de EA tanto en el grupo de pembrolizumab (93%) como en el de QT (98%). Los EA de grado >3 en el grupo de pembrolizumab fueron la neumonitis (2.3%), colitis (1.1%), y nefritis (0.8%); y en el de QT fue la neutropenia (13.3 %), reducción del recuento de neutrófilos ((12.2%) y anemia (7.8%).

Crítica al estudio

Este estudio fue un ECA abierto que mostró que el uso de pembrolizumab prolongaba la SG de manera moderada en aproximadamente 3 meses, respecto a la QT de elección del médico (incluyendo a paclitaxel, docetaxel y vinflunina, este último no está disponible en la institución). Pero sin diferencias en la SLP y perfil de toxicidad similares.



Se debe resaltar que la ganancia moderada de aproximadamente tres meses con pembrolizumab está acompañada de una mayor mortalidad durante los primeros tres meses. Es decir, el uso de pembrolizumab se asoció a mayor riesgo de muerte precoz comparado con QT. Sin embargo, los autores no discutieron este aspecto de la mayor mortalidad precoz con pembrolizumab en el manuscrito.

Tal como se aprecia en el manuscrito del estudio KEYNOTE-045 en diseño estadístico recomiendan usar otros métodos de análisis. Sin embargo, los autores del estudio KEYNOTE 045 no hicieron ningún comentario al respecto. Estos métodos de ajuste pueden ser relevantes y fueron usados en el análisis de ETS de NICE para poder extrapolar las curvas de la SG.

Debido a la naturaleza abierta del estudio, los resultados de la calidad de vida pierden validez. Además, que los autores decidieron presentar los resultados en la semana 15 cuando se recogieron hasta la semana 51, las razones para ellos no fueron del todo claras. Los autores mencionaron que había diferencias significativas en la puntuación del QLQ-C30, pero sin llegar a la diferencia mínima importante. Respecto a los eventos adversos, la incidencia de eventos adversos serios fue alta en ambos grupos de alrededor del 40% de pacientes afectados.



V. DISCUSIÓN

El carcinoma urotelial es la enfermedad maligna más común del sistema urinario. Los carcinomas no musculo-invasores pueden ser manejados efectivamente mediante resección quirúrgica; sin embargo, entre el 10-15% de los pacientes con formas avanzadas de la enfermedad, el manejo estándar se basa en la QT a base de platino. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la enfermedad progresará y su supervivencia será de 7-10 meses aproximadamente. Para dichos pacientes existen otras alternativas que incluyen QT con taxanos, tales como paclitaxel o docetaxel, los cuales se encuentran incluidos dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.

Adicionalmente, en mayo de 2017, la FDA aprobó el uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado, que han progresado durante o después de recibir QT, o dentro de los 12 meses del tratamiento adyuvante o neoadyuvante con QT a base de platino. La aprobación se sustentó con los resultados del único ECA de fase II (KEYNOTE 045).

El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil tóxico de pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial de vejiga metastásico y progresivo a la quimioterapia basada en platino. La búsqueda de la literatura científica identificó a tres GPC (ESMO 2014, NICE 2015 y ASCO 2016), tres ETS (NICE 2018, HAS 2018 y pCODR (pERC) 2018) y al estudio KEYNOTE 045 en el que se basaron todos los documentos previos.

Las guías internacionales ESMO y ASCO recomiendan a los pacientes con cáncer urotelial de vejiga metastásico y progresivo a la quimioterapia basada en platino, que participen en un ensayo clínico o que reciban una terapia con un solo agente (eg, paclitaxel o docetaxel). También se recomienda reusar un régimen de QT a base de platino. Por ejemplo, la guía NICE recomienda de manera débil a la quimioterapia a base de platino en caso de recaídas en pacientes con cáncer de vejiga urotelial localmente avanzado o metastásico; la guía de ESMO lo recomienda en caso de que la progresión sea tardía (>12 meses). No obstante, todas estas guías fueron realizadas antes de la autorización de comercialización de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado, que han progresado durante o después de recibir QT a base de platino, por lo cual este medicamento no podría ser considerado como una posible opción de tratamiento a ser recomendando.

Dos de tres ETS consultadas (NICE 2018 y pERC 2018) emitieron una recomendación a favor del uso de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea, pero condicionada a un descuento importante en su precio con el fin de llevarlo a un nivel aceptable de costo efectividad. La tercera ETS (HAS 2018) concluyó que pembrolizumab proporciona una mejora del beneficio clínico, pero de menor magnitud (ASMR IV), en comparación con la quimioterapia, esta categorización del beneficio ofrece mayores argumentos para convenir el precio del medicamento.





En el caso de la ETS realizada por NICE, los evaluadores resaltaron que, aunque pembrolizumab ofrecía un beneficio clínico, la evaluación de su costo efectividad era incierta. Los evaluadores notaron que debido a que los datos observados de la SG no se ajustaban al supuesto de proporcionalidad de los *hazard ratio*, se debía recurrir a métodos diversos para realizar el ajuste. Sin embargo, ninguno de estos métodos era satisfactorio para modelar la sobrevida global. Considerando todos los supuestos preferidos del fabricante y de los evaluadores de NICE, pembrolizumab resultó siendo una tecnología no costo efectiva, además que el modelamiento de la SG era muy incierto. Ante esto, el fabricante ofreció un descuento confidencial en el precio de pembrolizumab, con lo que los ICER alcanzaron un nivel de costo efectividad y se recomendó su uso.



La ETS de Canadá condicionó la recomendación de uso de pembrolizumab a la implementación de varias especificaciones para que resultase siendo costo- efectiva. Estas incluyeron arreglos en el precio de pembrolizumab, usar el rango de dosis de 2 mg/kg a 200 mg, en vez de la dosis plana de 200 mg, aumentar la frecuencia de exámenes de confirmación de progresión para evitar el uso de pembrolizumab en caso de ser una pseudo-progresión y elección del número de dosis en cada jurisdicción la duración del tratamiento.

La ETS a cargo del HAS de Francia recomendó a pembrolizumab como una opción de tratamiento sobre quimioterapia, pero señaló que la magnitud del beneficio clínico era menor y era muy probable que no tenga un impacto en la salud pública. Esto se debió que la ganancia en la SG con pembrolizumab, estaba contrastada con un mayor riesgo de muerte durante los primeros dos meses de tratamiento. Además, no había datos sólidos sobre la calidad de vida.



La eficacia clínica y perfil de toxicidad de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de vejiga urotelial localmente avanzado o metastásico que progresaron a QT con platinos, se evaluó en un único ECA, abierto, de fase III y controlado con la monoterapia elegida por el investigador (docetaxel, paclitaxel o vinflunina (disponible solo en Europa)). (KEYNOTE 045). En este estudio se observó una ganancia en la SG de 2.9 meses comparado con la QT de elección del investigador. No hubo diferencias significativas en la SLP. Debido a la naturaleza abierta del estudio, los resultados de la evaluación de la calidad no son robustos.

A pesar de que en el estudio (KEYNOTE 045) se mostró una ganancia modesta de aproximadamente tres meses con pembrolizumab comparado con QT, se observó también mayor mortalidad con pembrolizumab durante los dos primeros meses de tratamiento. Los autores del estudio no describieron las causas de estas muertes en este periodo precoz. Por el documento emitido por el HAS se sabe que sus revisores tuvieron acceso al número de muertes ocurridas en ambos brazos del estudio.

La ganancia moderada de tres meses en la SG con pembrolizumab, fue a costa de una mayor mortalidad durante los primeros dos meses de tratamiento. No se han aclarado

de manera fehaciente los factores asociados con esta mayor mortalidad (pembrolizumab=43 muertes y QT= 24 muertes) en los primeros 2 meses. Durante los primeros dos meses de tratamiento, el paciente tiene casi el doble del riesgo de morir con pembrolizumab que con QT. Dicho de otra manera, cuando el paciente cambia de QT a recibir pembrolizumab su riesgo absoluto de muerte aumenta en 7%

Esto fue alertado por los revisores que hicieron un análisis exploratorio y señalaron que la presencia de metástasis y la rápida progresión (< 3 meses) probablemente serían los factores asociados con un mayor riesgo de muerte prematura.

Sin embargo, se debe recordar que los pacientes del estudio KEYNOTE 045 fueron asignados a los grupos de intervención usando una aleatorización estratificada por cuatro factores pronósticos de la enfermedad, que incluyen a la presencia de metástasis hepática, nivel de hemoglobina, ECOG y tiempo transcurrido desde la última quimioterapia (\geq o < 3 meses). Es decir, en la aleatorización se incluyeron a estos factores ahora señalados como los asociados a la muerte precoz (presencia de metástasis y tiempo de la progresión), cuando justamente la aleatorización estratificada asegura que haya igual proporción de estos pacientes en ambos grupos de intervención y evitar así cualquier confusión.

El objetivo de una asignación estratificada es lograr una distribución similar entre los grupos de las características o factores que pueden afectar el desenlace, como los factores pronósticos. Por lo tanto, una buena aleatorización asegura más o menos bien que los grupos que se están comparando tienen pacientes con similares factores de riesgo, y que las diferencias en los desenlaces se deben al tratamiento y no están confundidas por estos factores.

El estudio KEYNOTE 045 utilizó un método de generación de números aleatorios computarizado, que aseguró de manera confiable que los pacientes fueran similares en los cuatro factores de pronóstico mencionados (estratos); por eso no se explica por qué los revisores del HAS mencionaron que dos factores pronósticos (incluidos en la aleatorización estratificada) están asociados con la mortalidad precoz que se observó en el grupo de pembrolizumab, cuando la distribución de estos factores pronósticos eran similares en el grupo de QT.

Si la aleatorización fue adecuada -esto se puede inferir por el método de aleatorización que se empleó- el cual asegura que la distribución es al azar, así como que se cumpla con el proceso de ocultamiento de la asignación aleatoria - y seleccionando una muestra de tamaño adecuado, los pacientes son bastantes parecidos en varias características incluyendo los factores pronósticos, por lo que las diferencias se deben a tratamiento únicamente. No hubo mayor mortalidad porque en el grupo de pembrolizumab hayan estado los más graves y por eso se murieron debe haber otras razones distintas, pero los autores no han explicado en el artículo cuales son ni en otras publicaciones.



Hubiera sido útil mostrar las causas de muerte de estos pacientes durante los primeros dos meses y tener mejor idea de por qué se murieron, si en verdad hubo un desbalance en la distribución de estos factores o hubo mayor toxicidad por el tratamiento. Los autores del estudio no han respondido a estas interrogantes y los análisis exploratorios del grupo revisor del HAS son insatisfactorios, por lo que la mayor mortalidad con pembrolizumab observada durante los primeros dos meses del tratamiento sigue siendo incierta.

Las curvas de la supervivencia global acumulada mostraban que no se cumplía el supuesto de proporcionalidad de los *hazard ratio* y, por lo tanto, no era apropiado usar del modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para calcular los HR y por ello la interpretación de los resultados era difícil. Sin embargo, los autores del estudio no comentaron algo al respecto o justificaron el uso del modelo proporcional de Cox. Quienes sí lo mencionaron fueron los evaluadores de las ETS de NICE y del HAS. Los evaluadores de NICE comprendieron que la cuantificación de la SG ya no era posible utilizando este método solamente y tuvieron que implementar otros métodos para ajustar y modelar la SG. Aun con esas modificaciones el CRN concluyó que los resultados estaban rodeados de alta incertidumbre por lo que el análisis económico no era robusto.

Respecto al perfil de toxicidad, según el estudio KEYNOTE 045 la incidencia de EA fue alta y similar entre los grupos de pembrolizumab y QT (93% y 98%, respectivamente). Igualmente, la incidencia de EA serios fue considerable y comparable entre pembrolizumab y QT (ambas 40%). La incidencia de EA que condujeron a la interrupción del tratamiento fue también comparable entre QT (12.5%) y pembrolizumab (8.3%). Los EA de origen inmunológico (hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis y reacciones asociadas a la infusión) han sido las más frecuentes en el grupo de pembrolizumab con el 17% en el grupo de pembrolizumab versus el 7% en el grupo de QT.

Por otro lado, los autores reportaron una diferencia estadísticamente significativa entre la puntuación de calidad de vida, respecto al basal, a favor de pembrolizumab. Sin embargo, la diferencia no alcanzó la diferencia mínima importante. Además, que solo se tomaron como relevantes los resultados a la semana 15 cuando se recogió información hasta la semana 51. Por encima de estas inconsistencias, está el hecho de que el estudio fue abierto, es decir los pacientes y los investigadores sabían qué tratamiento estaba tomando el paciente, por ello los resultados de este desenlace son poco confiables y carecen de robustez metodológica. En conclusión, el impacto del tratamiento con pembrolizumab en la calidad de vida es aún incierto.

Por último, un aspecto importante que señalaron los evaluadores de la ETS de Canadá fue respecto al uso de una dosis plana de 200 mg cada 3 semanas usada en el ensayo KEYNOTE 045. No hay evidencia que sugiera que esta dosis sea superior a la dosis de 2mg/k, usada en los ensayos iniciales de pembrolizumab. La elección de una u otra dosis significaba un incremento sustancial en los costos, además que se argumentó que la dosis superior significaba una mayor exposición al paciente.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER UROTELIAL DE VEJIGA AVANZADO Y PROGRESIVO
A QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO



Así, comparado con la QT de elección del investigador, que incluye a los taxanos, el tratamiento con pembrolizumab en los casos de cáncer urotelial metastásico que progresaron a una primera línea con QT a base de platino, ofrece una ganancia moderada de tres meses en la sobrevida global, pero contrastada con un mayor riesgo de muerte durante los primeros dos meses de tratamiento. Los factores asociados con esta mayor mortalidad precoz no están aún aclarados. Asimismo, el estimado de HR se realizó usando el modelo de regresión de Cox a pesar de cumplirse el supuesto de proporcionalidad de *hazard ratio*, lo que le resta validez al resultado del HR. Por otro lado, tampoco existe evidencia sólida de que el tratamiento impacte positivamente en la calidad de vida de los pacientes. Respecto al perfil tóxico, se reportó similar toxicidad con alta incidencia de EA y de EA serios. El alto precio de esta tecnología no justifica una ganancia moderada en la SG a costa de mayor mortalidad durante los primeros dos meses y con un incierto impacto en la calidad de vida.





VI. CONCLUSIONES

- El único ECA que evaluó la eficacia clínica y perfil de toxicidad de pembrolizumab, en el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado y que progresaron a la quimioterapia con base en platino, fue el estudio KEYNOTE 045. Este fue un ensayo aleatorizado de fase III y abierto, que comparó pembrolizumab con quimioterapia elegido por el investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina). Luego de una mediana de seguimiento de 14.1 meses, la mediana de la SG en la población general fue de 10.3 meses en el grupo de pembrolizumab versus 7.4 meses en el grupo de quimioterapia, (ganancia absoluta de 2.9 meses a favor del pembrolizumab (HR=0.73 (IC del 95%: 0.59 – 0.9, p=0.002)). No obstante, el estimado de HR se obtuvo realizado un modelo de regresión de Cox el cual no cumplió el supuesto de proporcionalidad de los *hazard ratio*, ya que las curvas de mortalidad de ambos tratamientos se entrecruzan. Es de notar que todas las ETS identificadas e incluidas en el presente dictamen se basan en los resultados de este ensayo.
- La ETS de NICE hizo una recomendación a favor del uso de pembrolizumab luego que acordara con el fabricante un descuento en el precio cuyo monto es confidencial. Los evaluadores tuvieron problemas para estimar la relación costo efectividad de pembrolizumab. El comité revisor resaltó que había mucha incertidumbre en la estimación de la SG a largo plazo y que la extrapolación de la SG era muy incierta, además que pembrolizumab no era costo efectiva usando todos los supuestos. Tras esta evaluación el fabricante tuvo que hacer una oferta confidencial con el NHS que incluía la reducción en el precio de pembrolizumab.
- Igualmente, el pERC (revisores de medicamentos oncológicos de Canadá) recomendó el reembolso de pembrolizumab solo si la evaluación de la relación costo efectividad mejoraba hasta un nivel aceptable. Estas modificaciones se refirieron a: arreglos en el precio de pembrolizumab, usar el rango de dosis de 2 mg/kg a 200 mg, en vez de la dosis plana de 200 mg cada 3 semanas, aumentar la frecuencia de exámenes para evitar el uso de pembrolizumab (en caso de ser una pseudo-progresión) y discutir en cada jurisdicción la duración del tratamiento (la mediana de la duración del tratamiento en el ensayo fue de 3.45 meses).
- La ETS realizada por Francia consideraron que, aunque el uso de pembrolizumab ofreció una ganancia en la SG de 2.9 meses comparado con placebo, también aumentaba el riesgo de muerte en los primeros dos meses de tratamiento. Debido al mayor riesgo de muerte precoz (durante los dos primeros meses), la comisión del HAS concluyó que pembrolizumab proporciona una mejora del beneficio clínico menor. Además, debido a la naturaleza abierta del estudio, los evaluadores del HAS consideraron que los resultados de la evaluación de la calidad de vida no eran confiables o robustos.





- En los resultados del ensayo KEYNOTE 045 se observó que las curvas de SG muestran que durante los primeros dos meses de tratamiento se murieron más pacientes en el grupo de pembrolizumab que en el de QT. El RR de muerte con pembrolizumab es de 1.8 (IC del 95%: 1.13 - 2.9, $p=0.012$), lo cual significa un aumento en el riesgo absoluto de muerte de 7.10% (IC 95% 1.55% a 12.7%), durante los dos primeros dos meses de tratamiento con pembrolizumab, comparado con QT. Asimismo, no se cumplió el supuesto de proporcionalidad de los *hazard ratio*, requerido para el cálculo del estimado de HR a través del modelo de regresión de Cox empleado por los autores del ensayo.



- La incidencia de eventos adversos (EA) y EA serios fueron comparables entre el grupo de pembrolizumab y el de quimioterapia (93 a 98% EA y 40% EA grave). La incidencia de EA que llevó a la interrupción del tratamiento también fue comparable entre los grupos de quimioterapia (12.5%) y pembrolizumab (8.3%). Los efectos adversos de origen inmunológico (incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis inflamatoria y reacciones relacionadas con la infusión) fueron más numerosos en el grupo de pembrolizumab.



- Así, comparado con la QT (taxanos), el tratamiento con pembrolizumab en los casos de cáncer urotelial metastásico que progresaron a una primera línea con QT a base de platino, ofrece una ganancia moderada de tres meses en la sobrevida global, pero contrastada con un mayor riesgo de muerte durante los primeros dos meses de tratamiento. Los factores asociados con esta mayor mortalidad precoz no están aún aclarados y no existe evidencia sólida de que el tratamiento impacte positivamente en la calidad de vida de los pacientes. Hasta que no se aclaren los factores asociados con esta mayor mortalidad precoz, ya que todos los pacientes están expuestos a este mayor riesgo en la mortalidad inicial, el balance riesgo beneficio es incierto.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes cáncer urotelial de vejiga metastásico y progresivo a la quimioterapia basada en platino.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de QT a base de taxanos disponibles en el petitorio de la institución, ya que estos presentan una alternativa recomendada en GPC internacionales. Asimismo, se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando estén disponibles estudios de otras alternativas.





VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7–30.

Park JC, Citrin DE, Agarwal PK et al. Multimodal management of muscle invasive bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 2014; 38:80–108.

Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 3): iii40-iii48.

Badawi AF, Mostafa MH, Probert A, O'Connor PJ. Role of schistosomiasis in human bladder cancer: evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev*. 1995; 4(1):45-59.

NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder cancer. Version 3. May 2017.

Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R Et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28:1850-5.

Ortmann CA and Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Future Oncol* 2013; 9:1637–51.

NICE- National Institute for Health and Care excellence. Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Technology appraisal guidance. Published: 25 April 2018 nice.org.uk/guidance/ta519

pCODR- Pan-Canadian Oncology Drug Review. Pembrolizumab (Keytruda). Expert Review Consultee. Final Recommendation. March 2018.

Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. Pembrolizumab. Avis 21 février 2018.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bladder cancer: diagnosis and management. Last updated: February 2015.

Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34(16):1945-52.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.

US Food and Drug Administration (FDA). Pembrolizumab (Keytruda): Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. May 2017. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s017s018lbl.pdf

EMA. EPAR KEYTRUDA – EMA/H/C/003820/II/0023/G. 2017. Page 51/146. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf





IX. ANEXOS

Tabla N° 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Search	Query	Items found
#9	#4 AND #8	235
#8	#5 OR #6 OR #7	85345
#7	muscle invasive bladder cancer	5568
#6	Bladder cancer	77856
#5	Urothelial carcinoma	27511
#4	#1 OR #2 OR #3	5323
#3	keytruda	2357
# 2	anti-PD1	3530
#1	pembrolizumab	2357

