



**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 025-DETS-IETSI-2022

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE PULMÓN, METASTÁSICO, EGFR NEGATIVO, ALK NEGATIVO, PD-L1 ≥ 50 % Y SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías  
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -  
IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

*Mayo, 2022*



## EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - 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. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

## CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Sally Corrales Sequeiros - médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

La consultora en aspectos clínicos y 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 pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de pulmón, metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1  $\geq$  50 % y sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 025-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES



En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de pulmón, metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1 ≥ 50 % y sin tratamiento sistémico previo. Así, el Dr. Paolo Valdez Barreto, médico especialista en oncología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la Red Asistencial La Libertad, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de aprobación de uso del producto farmacéutico pembrolizumab no incluido en Petitorio Farmacológico de EsSalud.



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en Oncología, la Dra. Sally Corrales Sequeiros y de los representantes del equipo técnico del IETSI; estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

**Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista**



|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Población</b>    | Pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de pulmón, metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, con PD-L1 ≥ 50 %, ECOG 0-1 y sin tratamiento sistémico previo |
| <b>Intervención</b> | Pembrolizumab en monoterapia 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, vía intravenosa, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses |
| <b>Comparador</b>   | Quimioterapia basada en platino   |
| <b>Desenlace</b>    | Sobrevida Global<br>Eventos adversos<br>Calidad de vida   |

### II. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y la quinta causa de muerte por cáncer en el Perú (GLOBOCAN 2022). En el 2020, más de 1.7 millones de personas a nivel mundial y más de 2500 en el Perú fallecieron por este tipo de cáncer. (GLOBOCAN 2022). La mayoría de los casos (85 %) corresponden a cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (American Society Cancer 2021). El



CPCNP se diagnóstica generalmente en etapa metastásica (85.5 %) (Ruiz et al. 2019). El CPCNP se divide, según la histología del tumor, en tres subtipos principales: carcinoma de células escamosas (25 %), adenocarcinoma (40 %) y carcinoma de células grandes (10 %) (Barta, Powell, y Wisnivesky 2019; NHI 2022). En Latinoamérica, se ha reportado una frecuencia menor del subtipo carcinoma de células escamosas (9.4 %) (Ruiz et al. 2019). Los pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón tienen una supervivencia a 5 años menor al 5 % (Ruiz et al. 2019).

El tratamiento del CPCNP depende del estadio del tumor, la histología, características moleculares y la condición médica del paciente. En términos generales, para las etapas tempranas del CPCNP la cirugía es la opción principal, mientras que para etapas avanzadas se indica la terapia sistémica (Lilenbaum 2022). En los pacientes con CPCNP metastásico sin mutaciones en los genes conductores como EGFR, ALK u otros, las opciones de tratamiento consisten en quimioterapia o inmunoterapia. La elección del tratamiento inicial depende del nivel de expresión del ligando de la proteína de muerte programada 1 (PD-L1), la extensión de la enfermedad y la histología (West Howard 2022). Así, por ejemplo, la quimioterapia a base de cisplatino más pemetrexed no suele recomendarse para pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón avanzado como tratamiento de primera línea; pero sí para pacientes con adenocarcinoma; en lugar de ello se recomienda al cisplatino más gemcitabina (Lilenbaum 2022; NHI 2022). Esto porque los resultados pueden variar dependiendo de la histología (NHI 2022). Así también, el nivel de expresión del PD-L1 en las células tumorales es un factor a tener en cuenta sobre todo para ciertas opciones de inmunoterapias que se dirigen a bloquear la unión de esta molécula blanco con la proteína de muerte programada 1 (PD-1).

En EsSalud, los pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, con PD-L1  $\geq$  50 % y ECOG 0-1 disponen de la quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea (EsSalud 2022). Tomando en consideración que en el mercado existen terapias biológicas como alternativas de tratamiento de primera línea para estos pacientes, los especialistas de EsSalud sugieren el uso de pembrolizumab como opción tratamiento de primera línea con el objetivo de obtener mejores resultados en términos de supervivencia y calidad de vida.



Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1). Este producto biológico cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial KEYTRUDA®, descrito en la Tabla 2. Pembrolizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).

**Tabla 2.** Registro sanitario de pembrolizumab en el Perú

| Nombre    | Registro sanitario/<br>Fecha de vencimiento | Titular del registro            | Presentación  | Costo unitario (*) | Costo del tratamiento (**) |
|-----------|---|---------------------------------|---|--------------------|----------------------------|
| KEYTRUDA® | BE 01015<br>28/08/2020 <sup>§</sup>         | Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. | Vial 100 mg/ 4 ml<br>Concentrado para solución para perfusión | S/<br>10,996.80    | S/<br>175,948.80           |

<sup>§</sup> DIGEMID señala lo siguiente: “La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA)”

(\*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 01 de marzo de 2022.

(\*\*) Considerando un esquema de tratamiento de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas según lo recomendado en la etiqueta del producto aprobada por la FDA (FDA 2021) y por 6 meses de tratamiento según lo solicitado en la Nota N° 345-G-RALL-EsSalud-2021, se requeriría el equivalente a 16 viales de 100 mg/ 4ml.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de pulmón, metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1  $\geq$  50 % y sin tratamiento sistémico previo.

### III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de pulmón, metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, PD-L1  $\geq$  50 % y sin tratamiento sistémico previo. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Cancer Guidelines Database, el New Zealand Guidelines Group (NZGG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e





Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología, tales como: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la Cancer Council Australia (CCA), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y American College of Chest Physicians (CHEST). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.



Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no encontrar ECA de fase III, se optó por incluir el estudio pivotal de pembrolizumab, que evalúa una población más amplia a la población objetivo del presente dictamen; así como ampliar la selección a EC de fase II comparativos, estudios observacionales con grupo control y RS de estos tipos de estudios. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de oncología de EsSalud. Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de pembrolizumab para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen.



La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://rawan.qcri.org>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



Luego de la búsqueda bibliográfica hasta abril de 2022, se identificaron dos GPC elaboradas por la NCCN (NCCN 2022) y la ASCO (Hanna et al. 2020), y dos ECA denominados KEYNOTE-024 (Reck et al. 2019; Brahmer et al. 2017) y KETNOTE-042 (Mok et al. 2019).

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las GPC, las dos guías (NCCN y ASCO) recomendaron, entre otras terapias, el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para los pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón, avanzado o metastásico, sin mutaciones en EGFR, ALK u otros genes conductores, ECOG 0-2 (NCCN) o ECOG 0-1 (ASCO). La evidencia que sustenta estas recomendaciones consistió en dos ECA denominados KEYNOTE-024 (NCCN) y KEYNOTE-042 (ambas guías). No obstante, estos ECA presentan importantes limitaciones que afectan la validez de sus resultados y que se discutirán más adelante. Además, es importante mencionar que la mayoría de pacientes de estos ECA (entre 60 y 80 %) tuvieron el tipo histológico adenocarcinoma; el cual es diferente al de la población objetivo de la presente evaluación. Por lo tanto, estas recomendaciones deben tomarse con cuidado porque los resultados de los estudios que las sustentan podrían no ser aplicables a la población objetivo de la presente evaluación.

En relación con el ECA KEYNOTE-024, el objetivo de este estudio fase III, de etiqueta abierta, fue evaluar pembrolizumab, frente a la quimioterapia basada en platino (QT-P), en pacientes con CPCNP, metastásico, EGFR y ALK negativos, PD-L1  $\geq$  50 %, ECOG 0-1 y sin tratamiento previo. De la población de estudio, solo el 18.4 % (56/305) tenía carcinoma de células escamosas (población objetivo del dictamen). La aleatorización y el análisis de los resultados en la población por intención a tratar consideraron la estratificación por tipo histológico (escamoso vs no escamoso), ECOG (0 vs 1) y sitio de inscripción (Asia vs fuera de Asia). Luego de una mediana de seguimiento de 25.2 meses, los resultados finales de la SG (sobrevida global) (desenlace secundario del estudio) en el total de la muestra estudiada (n=305) se mostraron a favor de pembrolizumab (mediana: 30.0 meses; IC 95 %: 18.3 a no alcanzado) frente a QT-P (mediana: 14.2 meses; IC 95 %: 9.8 a 19.0), con un HR=0.63 (IC 95 %: 0.47 a 0.86; p de una cola = 0.002<sup>1</sup>). En contraste, para el subgrupo con histología escamosa (n=56), que es una característica de la población objetivo del presente dictamen, no se observó diferencia en la SG entre pembrolizumab y la QT-P (HR=0.73; IC 95 % 0.38 a 1.39).

Sobre la seguridad, las frecuencias de eventos adversos (EA) serios reportados para pembrolizumab (22.7 %) y QT-P (20.7 %) fueron similares. Según lo reportado en ClinicalTrials.gov, la frecuencia de EA serios aumentó para ambos grupos (pembrolizumab: 44.2 % y QT-P: 44.0 %) luego de 2 años de publicado el análisis final

<sup>1</sup> Las pruebas estadísticas de una cola fueron evaluadas considerando un nivel de alfa del 2.5 %.



de la SG. Además, si bien la proporción de discontinuación fue similar entre ambos grupos (74.0 % en grupo pembrolizumab y 80.1 % en el grupo QT-P,  $p=0.205^2$ ), los motivos de discontinuación fueron proporcionalmente distintos ( $p=0.019^3$ ). Mostrando así una mayor proporción de discontinuación por EA para pembrolizumab (26.3 %) frente a QT-P (15.7 %) y una mayor discontinuación por decisión del médico para QT-P (9.1 %) frente a pembrolizumab (0.9 %).

En otra publicación se presentaron los resultados de calidad de vida del ECA KEYNOTE-024. Los resultados en la calidad de vida luego de 15 semanas de tratamiento mostraron una mejora de 7.8 puntos (IC 95 % 2.9 – 12.8,  $p=0.0020$ ) en el cambio del puntaje global promedio de la calidad de vida medido por QLQ-C30. Sin embargo, este cambio no fue clínicamente relevante porque una diferencia clínicamente relevante ocurre a partir de una mejora de 10 puntos a más, tal y como señalaron los mismos autores. Asimismo, la diferencia en la media de los mínimos cuadrados de la escala análoga visual del EQ-5D-3L de 3.9 puntos entre pembrolizumab y QT-P no fue estadísticamente significativa (IC 95 %: -0.7 a 8.4). En este sentido, pembrolizumab no mostró un beneficio adicional términos de calidad de vida, frente a QT-P.



El ECA KEYNOTE-24 presenta limitaciones que afectan la validez externa de los resultados. Solo el 18.4 % de la población de estudio tuvo carcinoma de células escamosas (característica de la población objetivo del presente dictamen). Por lo tanto, dado que los resultados pueden variar dependiendo de la histología (NHI 2022), los resultados del total de la muestra estudiada podrían no ser extrapolables a la población objetivo del presente dictamen. Por otro lado, dado que el subgrupo con características de la población objetivo del presente dictamen es pequeño ( $n=56$ ) es posible que la ausencia de diferencia en la SG para este subgrupo se deba a una falta de poder estadístico. Por lo tanto, son necesarios nuevos estudios dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en la población objetivo del dictamen.



Asimismo, el ECA KEYNOTE-024 también presenta limitaciones que afectan la validez interna de los resultados. En primer lugar, su diseño de etiqueta abierta introduce sesgo en los desenlaces evaluados, más aún en desenlaces de naturaleza subjetiva como la calidad de vida o EA. El conocer el tratamiento asignado podría sesgar la percepción de los participantes frente al tratamiento recibido, brindar atenciones y cuidados adicionales o evaluar los desenlaces de manera diferenciada entre los grupos. En este escenario, es importante mencionar la alta proporción de pacientes del grupo quimioterapia que discontinuaron por decisión del médico respecto al grupo pembrolizumab (9.1 vs 0.9 %, respectivamente) o las diferencias en los tratamientos adicionales que introducen riesgo de sesgo en los desenlaces evaluados y aumentan la incertidumbre sobre la validez interna de los resultados reportados.

<sup>2</sup> Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: tabi 114 121\ 40 30, chi2

<sup>3</sup> Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: tabi 67 76\ 30 19\ 7 9\ 7 6\ 2 0\ 1 11, col chi2)



En segundo lugar, estos tratamientos adicionales subsecuentes generan incertidumbre sobre el beneficio clínico de pembrolizumab. Estos se dieron de manera distinta entre los grupos, tanto en tipo como en número. En el grupo QT-P, 97 pacientes (64.2 %) recibieron anti PD-1 luego de la progresión (82 cruzaron al grupo pembrolizumab y 15 recibieron un anti PD-1 fuera del estudio) y en el grupo pembrolizumab, 56 pacientes (36.4 %) recibieron otros tratamientos (cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia). Se debe resaltar que el cruzamiento se dio solo para el grupo quimioterapia que pasó a recibir pembrolizumab; mientras que el grupo pembrolizumab recibió otras terapias subsecuentes luego de discontinuar el tratamiento. En este sentido, el haber recibido tratamientos adicionales no permite determinar si el efecto observado en los desenlaces evaluados se debe a pembrolizumab o QT-P, a las otras terapias, o a la combinación de tratamientos. Además, el hecho de que estos tratamientos sean distintos en proporciones y tipos, aumenta aún más el riesgo de sesgo en los resultados. Adicionalmente, debido a la alta frecuencia de discontinuación del tratamiento en los grupos pembrolizumab y QT-P (74.0 % y 80.1 %, respectivamente) resulta difícil atribuir una relación causal entre el tratamiento recibido y los resultados reportados, lo que aumenta la incertidumbre sobre los desenlaces evaluados.



En tercer lugar, los resultados de SG no fueron ajustados por multiplicidad. Se evaluaron varios desenlaces y realizaron múltiples análisis interinos, sin embargo, los resultados finales de SG no se ajustaron por multiplicidad. La realización de múltiples análisis implica el uso repetido de los mismos datos, lo que aumenta la tasa de error de tipo I (Li et al. 2017). Por lo tanto, es necesario considerar ajustes de multiplicidad para tener en cuenta los análisis intermedios del mismo resultado en diferentes momentos. En ese sentido el equipo técnico del IETSI estimó el alfa de dos colas ajustado por multiplicidad de 0.004<sup>4</sup>. Así, para toda la población de estudio que en su mayoría corresponden al tipo adenocarcinoma (tipo histológico distinto al de la población objetivo), el HR de SG de 0.63 (p nominal (una cola) = 0.002) se encontraría en el límite de la significancia estadística, mientras que el RR de muerte de 0.74 (p de dos colas = 0.0056<sup>5</sup>), estimado por el equipo técnico del IETSI, no mostraría diferencia estadísticamente significativa. Además, como se ha descrito anteriormente, para el subgrupo con carcinoma de células escamosas, los resultados no mostraron diferencias en la SG entre pembrolizumab y QT-P. Por lo tanto, debido a las limitaciones descritas que amenazan la validez interna y a la baja representatividad de la población objetivo que afecta la validez externa; no es posible concluir que el uso pembrolizumab ofrezca beneficio en términos de SG o calidad de vida. Además, pembrolizumab muestra un perfil de seguridad desfavorable ya que una mayor proporción de pacientes discontinúa pembrolizumab por EA.

<sup>4</sup> Considerando que se llevaron a cabo dos análisis interinos y un análisis final, y considerando que existieron tres desenlaces de eficacia (sobrevida libre de progresión [principal], SG y calidad de vida [secundarios]) y un desenlace de EA (EA serios), se tendría en total 12 pruebas de hipótesis. Usando el método de Bonferroni, se obtendría un alfa de dos colas ajustado por multiplicidad de 0.004, esto es 0.05/12, para el análisis final de la SG.

<sup>5</sup> Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: csi 73 96 81 55, exact



Por su parte, el ECA KEYNOTE-042, de fase III y etiqueta abierta, evaluó pembrolizumab frente a QT-P en pacientes con CPCNP, avanzado, EGFR y ALK negativos, PD-L1  $\geq$  1 %, ECOG 0-1 y sin tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a pembrolizumab (n=637) o QT-P (n=637) considerando una estratificación<sup>6</sup> por tipo histológico, expresión de PD-L1, ECOG y lugar de inscripción. El 38.6 % o menos de la población de estudio tuvo el tipo histológico escamoso (característica de la población objetivo del presente dictamen), además, no todos estaban en etapa metastásica (87.4 %), y menos de la mitad expresaban PD-L1  $\geq$  50 % (47.0 %). Con una mediana de seguimiento de 12.8 meses, el segundo análisis interino, mostró resultados a favor de pembrolizumab en la SG (mediana de 20.0 meses; IC 95 %: 15.4 a 24.9) frente a QT-P (mediana de 12.2 meses; IC 95 %: 10.4 a 14.2), con HR=0.69 IC 95 % 0.56 a 0.85, p=0.0003, en pacientes con PD-L1  $\geq$  50 % (indistintamente del tipo histológico). Para el subgrupo con PD-L1  $\geq$  50 % y de tipo escamoso (características de la población objetivo del presente dictamen), el HR de muerte fue 0.53; IC 95 %: 0.38 a 0.75. Se realizó el ajuste del alfa por multiplicidad con la función de Hwang-Shih-DeCani para el análisis principal; pero no para el análisis de los subgrupos preespecificados (ie. subgrupo con PD-L1  $\geq$  50 % y de tipo escamoso, entre otros). Por otro lado, este estudio no evaluó la calidad de vida.

En referencia a la seguridad, los resultados de KEYNOTE-42 mostraron una mayor frecuencia de EA serios con pembrolizumab frente a QT-P. Los autores reportaron que los EA de grado 3 a 5 fueron más frecuentes con QT-P (41 %; 252/615) que con pembrolizumab (18 %; 113/636), pero no reportaron el número de EA serios. Asimismo, los EA de interés para los autores (inmunomediados y reacciones a la infusión) ocurrieron en el 28 % del grupo pembrolizumab (8 % fueron de grado 3 a 5 y uno de ellos murió por neumonitis) y 7 % en el grupo QT-P (1 % de grado 3 a 5). Además, se reportó que el 2 % de EA, en cada grupo, provocaron la muerte del paciente. Por otro lado, en ClinicalTrials.gov se observó una mayor proporción de pacientes que reportan EA serios con pembrolizumab (40,72 %, 259/636) frente a QT-P (30.41 %, 187/615) con diferencia estadísticamente significativa (RR=0.74; IC 95 %: 64 a 0.87; p=0.0002<sup>7</sup>).

La baja representatividad de la población de objetivo en la población de estudio puede afectar la validez externa de los resultados. Como se ha descrito, el 38.6 % o menos de la población de estudio tuvo el tipo histológico escamoso (característica de la población objetivo del presente dictamen); por lo tanto, es posible que los resultados interinos obtenidos en población de estudio no sean extrapolables a la población objetivo del dictamen. Además, si bien el análisis por subgrupo mostró diferencia a favor de pembrolizumab, debe tenerse en cuenta que los resultados interinos (preliminares) podrían estar sobreestimando los valores reales (Bassler et al. 2010).

<sup>6</sup> Estratificado por región de inscripción (este de Asia frente al resto del mundo), puntaje de estado funcional ECOG (0 frente a 1), histología (escamosa frente a no escamosa) y PD-L1 TPS ( $\geq$ 50 % frente a 1-49 %).

<sup>7</sup> Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: csi 187 259 428 377, exact



Una de las limitaciones del estudio KEYNOTE-042 es su diseño de etiqueta abierta. La falta de enmascaramiento aumenta el riesgo de sesgo, dada la posibilidad de brindar un cuidado diferenciado a los participantes, brindar tratamientos adicionales y de manera distinta entre los grupos o las diferencias en la percepción de los participantes del estudio frente al tratamiento recibido. Esto cobra especial importancia considerando que más participantes en el grupo QT-P, frente a pembrolizumab, descontinuaron el tratamiento por decisión del médico (4.9 % vs 0.4 %); o que más participantes asignados a QT-P (n=22) que a pembrolizumab (n=1) no recibieran el medicamento asignado; o que los participantes recibieran tratamientos subsecuentes en proporciones y tipos distintos entre los grupos pembrolizumab y QT-P (ie. quimioterapia: 37.8 % vs 4 %; inmunoterapia<sup>8</sup>: 3 % vs 20 %; nivolumab: 2 % vs 13 %; y pembrolizumab: 0.6 % vs 4 %, respectivamente). Además del manejo diferenciado, podría producirse un desempeño diferenciado al momento de evaluar a los pacientes; especialmente si estas involucran un cambio en el manejo del paciente. Todo ello introduce sesgo en la medida de los desenlaces evaluados por lo cual los resultados deben evaluarse con precaución.



Asimismo, las altas tasas de discontinuación del tratamiento asignado y la posterior administración de otros tratamientos incrementan el riesgo de sesgo y afectan la validez interna del estudio KEYNOTE-042. Las tasas de discontinuación en la población que expresó PD-L1  $\geq$  50 % fueron altas, sobre todo para los que recibieron pembrolizumab (72.6 % vs 64.7 %,  $p=0.037^9$ ). Dado que más de la mitad de los pacientes asignados a cada grupo discontinuó el tratamiento y que se desconoce si estos presentaron características basales comparables al total de pacientes inicialmente aleatorizados, es posible que se haya introducido sesgo de selección que afecte los resultados observados. Así también, el haber recibido un tratamiento adicional, de diferentes tipos y en diferentes proporciones (38 % pembrolizumab vs 44 % QT-P,  $p=0.017^{10}$ ), genera incertidumbre sobre el beneficio clínico de pembrolizumab, dado que no se puede determinar que el efecto observado en los desenlaces evaluados, se debe a los medicamentos en estudio, a las terapias adicionales, o a la combinación de estos. Por lo tanto, las diferencias observadas podrían deberse a otros factores (por ej. las terapias subsecuentes) y no al efecto de los medicamentos evaluados en el estudio.



Así también, una limitación importante es el incumplimiento de los supuestos del análisis estadístico. Las gráficas de sobrevida de los pacientes que recibieron pembrolizumab y QT-P no cumplen con el supuesto de proporcionalidad de los Hazard (las curvas se cruzaron entre los meses 6 y 12), por lo tanto no es apropiado el uso del modelo de riesgo proporcionales de Cox utilizado en el análisis estadístico del estudio KEYNOTE-042; por ello los resultados ven afectada su validez, no pueden ser interpretados, y deberían abordarse siguiendo las recomendaciones para el análisis de datos que no cumplen con estos supuestos (Batson, Greenall, y Hudson 2016; Hess 1995). Por otra

<sup>8</sup> Las inmunoterapias utilizadas fueron: atezolizumab, avelumab, avelumab + crizotinib, nivolumab, nivolumab + agonista beta del receptor de interleucina, nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab, pembrolizumab + docetaxel)

<sup>9</sup> Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: tabi 217 194 \ 82 106, col chi2

<sup>10</sup> Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: tabi 240 282 \ 397 355, col chi2

parte, es importante considerar que, al ser resultados interinos, existe el riesgo de sobreestimación de los desenlaces (Bassler et al. 2010), dado que al continuar el estudio las brechas en las diferencias observadas pueden modificarse; por lo tanto, estos datos deben tomarse como resultados preliminares con los que aún no se pueden establecer conclusiones definitivas de eficacia.

Finalmente, se reportaron desviaciones<sup>11</sup> al protocolo definidas como aquellas que podrían afectar sustancialmente la calidad o la integridad de los datos clave del estudio o los derechos, la seguridad o el bienestar de un paciente, en 17 de 1274 pacientes (1 %); a todo ello se le suma que el financiador del estudio participó del diseño, recopilación, análisis e interpretación de datos, y redacción de informe. En este sentido, esta limitación aumenta la posibilidad de sesgo a favor de pembrolizumab (Lundh et al. 2017).

Por otra parte, es relevante tomar en cuenta el costo de oportunidad del uso de pembrolizumab. Actualmente, en EsSalud la población de interés dispone de quimioterapia como opción de tratamiento. Tomando la consideración el costo de tratamiento con QT-P (carboplatino AUC 5-6 + paclitaxel 200 mg/ml) por un periodo de 6 meses, este oscilaría entre S/ 4,512 a S/ 39,289<sup>12</sup>. En ese sentido, considerando el costo del tratamiento con pembrolizumab, también por 6 meses, este sería entre 4.5 a 39 veces el costo de la quimioterapia. Es importante señalar que serían necesarios análisis de costo-efectividad adicionales que corroboren lo observado.

Así, con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) En EsSalud, los pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de pulmón, metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, con PD-L1  $\geq$  50 %, ECOG 0-1 y sin tratamiento sistémico previo (población objetivo), reciben actualmente QT-P como tratamiento de primera línea, ii) no se cuenta con ECA que evalúen específicamente a la población objetivo del dictamen, y los ECA pivotaes que evalúan una población más amplia (menos del 37 % representa a la población objetivo del dictamen) presentan importantes limitaciones que afectan la validez interna y externa de los estudios, iii) aun considerando los resultados, pembrolizumab no mostró un beneficio adicional en la SG frente a QT-P, en el análisis final, específicamente para el subgrupo con histología escamosa, iv) el uso de pembrolizumab tampoco mostró un beneficio adicional en términos de calidad de vida, v) además, el uso de pembrolizumab mostró una mayor

<sup>11</sup> Estas fueron: no se siguió la guía de modificación de dosis (5), no se cumplió el requisito de interrupción del tratamiento (3), no tenía valores de laboratorio de función de órganos adecuados (2), tenía una enfermedad autoinmune activa que requería terapia (2), recibió terapia de mantenimiento con pemetrexed a pesar de la histología escamosa (2), tuvo una mutación sensibilizadora de EGFR (1), recibió carboplatino, paclitaxel y pemetrexed simultáneamente (1), recibió quimioterapia previa para NSCLC avanzado o metastásico (1).

<sup>12</sup> Costos de cada medicamento fueron obtenidos del Observatorio de Precios de DIGEMID. Fecha de consulta: 14 de mayo 2022 <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>. Se consultó por carboplatino 450 mg/45 ml (precio unitario: 66 a 691.6 soles) y paclitaxel de 100 mg /16.7 ml (precio unitario: 108 a 882 soles). El esquema de tratamiento utilizado fue: carboplatino AUC 5-6 + paclitaxel 200/m2 cada 3 semanas, basado en lo descrito en los ECA KEYNOTE y tomando en consideración una superficie corporal de 1.8 (valor normal en adultos).

incidencia de EA serios y una mayor tasa de discontinuación del tratamiento por EA frente a QT-P, vi) las recomendaciones planteadas por las GPC evaluadas (basadas en los ECA descritos previamente) pueden no ser aplicables a la población objetivo de la presente evaluación debido a las limitaciones de los estudios utilizados como sustento (KEYNOTE042 y KEYNOTE024); y vii) siendo pembrolizumab una tecnología de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.

## VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de pembrolizumab para pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de pulmón, metastásico, EGFR negativo, ALK negativo, con PD-L1  $\geq$  50 %, ECOG 0-1 y sin tratamiento sistémico previo, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Society Cancer. 2021. «Lung Cancer Statistics | How Common Is Lung Cancer?» 2021. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>.
- Barta, Julie A., Charles A. Powell, y Juan P. Wisnivesky. 2019. «Global Epidemiology of Lung Cancer». *Annals of Global Health* 85 (1): 8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>.
- Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D. Walter, Gordon H. Guyatt, y and the STOPIT-2 Study Group. 2010. «Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-regression Analysis». *JAMA* 303 (12): 1180-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.
- Batson, Sarah, Gemma Greenall, y Pollyanna Hudson. 2016. «Review of the Reporting of Survival Analyses within Randomised Controlled Trials and the Implications for Meta-Analysis». *PLOS ONE* 11 (5): e0154870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154870>.
- Brahmer, Julie R., Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csőszi, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. 2017. «Health-Related Quality-of-Life Results for Pembrolizumab versus Chemotherapy in Advanced, PD-L1-Positive NSCLC (KEYNOTE-024): A Multicentre, International, Randomised, Open-Label Phase 3 Trial». *The Lancet. Oncology* 18 (12): 1600-1609. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(17)30690-3).
- EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2022. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html).
- FDA. 2021. «KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use Initial U.S.» [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125514s102lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s102lbl.pdf).
- GLOBOCAN. 2022. «Global Cancer Observatory. Cancer Today». 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home>.



- Hanna, Nasser H., Bryan J. Schneider, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Laurie E. Gaspar, et al. 2020. «Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology*, enero. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03022>.
- Hess, K. R. 1995. «Graphical Methods for Assessing Violations of the Proportional Hazards Assumption in Cox Regression». *Statistics in Medicine* 14 (15): 1707-23. <https://doi.org/10.1002/sim.4780141510>.
- Li, Guowei, Monica Taljaard, Edwin R Van den Heuvel, Mitchell AH Levine, Deborah J Cook, George A Wells, Philip J Devereaux, y Lehana Thabane. 2017. «An introduction to multiplicity issues in clinical trials: the what, why, when and how». *International Journal of Epidemiology* 46 (2): 746-55. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw320>.
- Lilenbaum, Rogerio C. 2022. «Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate, accedido: 19/05/2022.» 2022. [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/systemic-chemotherapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?sectionName=Effect%20of%20histology&search=cancer%20de%20pulmon%20celulas%20escamosas&topicRef=90312&anchor=H88420765&source=see\\_link](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/systemic-chemotherapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?sectionName=Effect%20of%20histology&search=cancer%20de%20pulmon%20celulas%20escamosas&topicRef=90312&anchor=H88420765&source=see_link).
- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (febrero): MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
- MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.
- Mok, Tony S. K., Yi-Long Wu, Iveta Kudaba, Dariusz M. Kowalski, Byoung Chul Cho, Hande Z. Turna, Gilberto Castro, et al. 2019. «Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial». *Lancet (London, England)* 393 (10183): 1819-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
- NCCN. 2022. «Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022-March 16,2022». [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- NHI. 2022. «Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - Instituto Nacional del Cáncer». PdqCancerInfoSummary. Nciglobal, ncicenterprise. 25 de febrero de 2022. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq>.
- Reck, Martin, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csöszi, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, et al. 2019. «Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (7): 537-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
- Ruiz, Rossana, Marco Galvez Nino, Zaida Morante Cruz, Fernando Valencia, Cristian Pacheco, Karina Mayra Aliaga Llerena, Mivael Olivera, Natalia Valdivieso, Edgar Amorin, y Luis Mas. 2019. «Epidemiology and survival of lung cancer in a Latin American cohort.» *Journal of Clinical Oncology* 37 (15\_suppl): e13101-e13101. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e13101](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13101).
- West Howard. 2022. «Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy - UpToDate». 2022. [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy?sectionName=CHEMOTHERAPY-NAIVE&search=cancer%20de%20pul,on%20de%20celulas%20no%20peque%C3%B1as&topicRef=4639&anchor=H264507030&source=see\\_link#H2720694215](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy?sectionName=CHEMOTHERAPY-NAIVE&search=cancer%20de%20pul,on%20de%20celulas%20no%20peque%C3%B1as&topicRef=4639&anchor=H264507030&source=see_link#H2720694215).



## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Base de datos | PubMed<br>Fecha de búsqueda: 21 de abril de 2022  | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia    | #1<br>(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small[tiab] OR Nonsmall[tiab] OR Carcinoma, Squamous Cell[Mesh] OR Squamous Carcinom*[tiab] OR Squamous Cell[tiab] OR Planocellular Carcinom*[tiab]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metastas*[tiab]) AND (Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR lambrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR Pembrolizumab[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) | 52        |

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library<br>Fecha de búsqueda: 21 de abril de 2022 | Resultado   |       |
|---------------|--|---|-------|
| Estrategia    | #1   | MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees | 4735  |
|               | #2   | Non-Small:ti,ab,kw  | 14471 |
|               | #3   | Nonsmall:ti,ab,kw   | 9683  |
|               | #4   | MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees       | 3106  |
|               | #5   | (Squamous NEAR/5 Carcinom*):ti,ab,kw                                | 8544  |
|               | #6   | (Planocellular NEAR/5 Carcinom*):ti,ab,kw                           | 3     |
|               | #7   | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                                    | 22156 |
|               | #8   | MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees            | 5451  |
|               | #9   | Metastas*:ti,ab,kw  | 27141 |
|               | #10  | #8 OR #9  | 27324 |
|               | #11  | lambrolizumab:ti,ab,kw  | 2     |
|               | #12  | Keytruda:ti,ab,kw   | 130   |
|               | #13  | Pembrolizumab:ti,ab,kw  | 2240  |
|               | #14  | #11 OR #12 OR #13   | 2242  |
|               | #15  | #7 AND #10 AND #14  | 133   |

**Tabla 3. Búsqueda en Web of Science**

| Base de datos | Web of Science<br>Fecha de búsqueda: 21 de abril de 2022  | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia    | #1<br>(TS=Carcinoma, Non-Small-Cell Lung OR TI=Non-Small OR AB=Non-Small OR TI=Nonsmall OR AB=Nonsmall OR TS=Carcinoma, Squamous Cell OR TI=(Squamous NEAR/5 Carcinom*) OR AB=(Squamous NEAR/5 Carcinom*) OR TI=(Planocellular NEAR/5 Carcinom*) OR AB=(Planocellular NEAR/5 Carcinom*)) AND (TS=Neoplasm Metastasis OR TI=Metastas* OR AB=Metastas*) AND (TS=Pembrolizumab OR TI=lambrolizumab OR AB=lambrolizumab OR TI=Keytruda OR AB=Keytruda OR TI=Pembrolizumab OR AB=Pembrolizumab) AND (TI=Systematic-Review OR AB=Systematic-Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide-Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=(Clinical NEAR/3 Trial) OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=(Controlled NEAR/3 Trial*) OR AB=(Controlled NEAR/3 Trial*) OR TI=(Control NEAR/3 Trial*) OR AB=(Control NEAR/3 Trial*) OR TS=(Technology NEAR/1 Assessment) OR TI=(Technology NEAR/1 Assessment) OR AB=(Technology NEAR/3 Assessment*) OR TI=(Technology NEAR/3 Appraisal) OR AB=(Technology NEAR/3 Appraisal*) OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))) | 55        |

**Tabla 4. Búsqueda en LILACS**

| Base de datos | LILACS<br>Fecha de búsqueda: 21 de abril de 2022   | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia    | #1<br>(MH Carcinoma, Non-Small-Cell Lung OR Non-Small OR Nonsmall OR MH Carcinoma, Squamous Cell OR Squamous OR No-Pequeñas OR Não-Pequeñas OR Planocellular) AND (MH Neoplasm Metastasis] OR Metastas\$) AND (lambrolizumab OR Keytruda OR Pembrolizumab) [Words] | 1         |