



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 037-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE PEMBROLIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE PIEL DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN ENFERMEDAD METASTÁSICA



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

Octubre, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Héctor Huapaya Cabrera – 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 e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer de piel de células escamosas en enfermedad metastásica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 037-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES



Mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA, de fecha 30 de marzo de 2022, se aprobó el Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer; la cual establece disposiciones técnicas para implementar la Ley, entre ellas: El Instituto Nacional de Salud (INS) en coordinación con la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA), elaborará y aprobará los documentos normativos necesarios para realizar las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) multicriterio de tal forma que todos sus miembros estandaricen sus procesos de ETS; y el Ministerio de Salud (MINSAL) elaborará y aprobará los documentos normativos que establezcan el umbral de alto costo para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Sin embargo, a la fecha aún no se han publicado ninguno de estos documentos; por lo que, no se podría determinar qué medicamentos superarían el umbral de alto costo y tendrían que ser remitidos a RENETSA. Por lo tanto, con los elementos disponibles a la fecha, aún no se puede seguir el proceso establecido en el Decreto Supremo N° 004-2022-SA y para evitar retrasar la atención de los asegurados el IETSI continúa con el proceso de evaluación de tecnologías sanitarias de acuerdo a lo establecido en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, "Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud", proceso que se encuentra enmarcado en la normativa nacional.



Es así, que en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen preliminar, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de cáncer de piel de células escamosas en pacientes con enfermedad metastásica. Esta evaluación fue realizada a solicitud del médico Miguel Ángel Ticona Castro del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Red Prestacional Rebagliati envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico pembrolizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO presentada en dicha solicitud, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica oncóloga Sally Corrales Sequeiros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada por el IETSI con médico especialista.

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de piel de células escamosas con enfermedad metastásica.
I	Pembrolizumab.
C	Mejor terapia de soporte.
O	Sobrevida global. Sobrevida libre de progresión. Tasa de respuesta/ tasa de control. Calidad de vida. Eventos adversos.

II. ASPECTOS GENERALES

El carcinoma de células escamosas (CCE), se origina en las células escamosas de la capa externa de la piel y en las membranas mucosas. Estas últimas recubren las vías respiratorias y los intestinos. Cuando el cáncer se desarrolla en el epitelio mucoso de la cavidad oral, laringe o/y faringe, se le conoce específicamente como carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés)(Johnson et al. 2020). Este tipo específico de CCE, está fuera del alcance de la presente evaluación. Por otro lado, cuando este se desarrolla en la piel, se denomina CCE de piel o cutáneo. La presente evaluación, es con respecto al CCE de piel o cutáneo.

El CCE de piel es el segundo tipo más frecuente de cáncer de piel de tipo no melanoma (Alam y Ratner 2001; Yan et al. 2010). En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades reportó que, en el periodo 2014 - 2018, el cáncer de piel fue el tercer tipo de neoplasia más frecuente; no obstante, no se reporta la proporción de cáncer de piel de tipo no melanoma (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades 2020). Dentro del cáncer de piel de tipo no melanoma, existe un subgrupo de alto riesgo de CCE de piel, quienes presentan un mayor riesgo de desarrollar metástasis y morir prematuramente (Jennings y Schmults 2010) y es en estos pacientes en quienes el manejo de la enfermedad es un reto.

Las opciones de tratamiento para el CCE de piel dependen del tamaño, ubicación y características de la neoplasia. Por otro lado, si este se trata de un CCE de piel avanzando, los tratamientos incluyen: disección de ganglio linfático, inmunoterapia, quimioterapia sistémica, o terapia dirigida, como lo inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) (American Cancer Society 2020). En EsSalud,

el tratamiento para pacientes con CCE de piel metastásico consiste en la quimioterapia sistémica y, en casos donde el paciente no esté apto para recibirla, la alternativa es la mejor terapia de soporte. Por otro lado, recientemente la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de pembrolizumab, un inhibidor de punto de control inmunitario (i.e., inmunoterapia), para el tratamiento de CCE de piel resistente o metastásico. A raíz de esta aprobación, especialistas de la institución han solicitado la evaluación de pembrolizumab como una alternativa de tratamiento para el CCE de piel metastásico en EsSalud.



Pembrolizumab es considerado un inhibidor de punto de control inmunitario. Este es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG que se une al receptor PD-1 (programmed death receptor-1) del linfocito T; bloqueando así la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, lo cual evita que esta vía sea activada y, consecuentemente, ayuda a restaurar la respuesta inmune antitumoral por parte de los linfocitos T (Merck Sharp & Dohme Corp. 2021).

El 24 de junio del 2020 la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), aprobó, de manera acelerada, el uso de pembrolizumab bajo el nombre comercial Keytruda® (Compañía Merck Sharp & Dohme -MSD) para el tratamiento cáncer de piel de células escamosas en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica no tributaria a cirugía o radiación. Esta aprobación se basó en los resultados del ensayo clínico de fase II KEYNOTE-629. Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), a la fecha, no tiene aprobado el uso de este fármaco para el tratamiento para la mencionada condición. La comercialización de pembrolizumab dentro del Perú está autorizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) con número de registro sanitario BE01015, cuya vigencia ha sido prorrogada hasta la actualidad. La dosis aprobada en su etiqueta de uso para la condición de interés del presente dictamen es de 200 mg cada tres semanas o 400 mg cada seis semanas hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta los 24 meses de tratamiento, lo que ocurra primero.



Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, consultado el 01 de marzo de 2022, el costo de adquisición de pembrolizumab por un vial de 100 mg/4 ml es de S/ 10,996.00. No obstante, en una carta enviada el 16 de junio del 2022 al IETSI por parte de la empresa desarrolladora del fármaco: Merck, se comunica que el precio de pembrolizumab para el sector público es de S/ 9,004.74 por un vial de 100 mg. Considerando la dosis aprobada, el costo anual aproximado sería de S/ 306,161.16 por paciente.



En tal sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab, en comparación a quimioterapia, en pacientes con CCE de piel metastásico.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab en pacientes con CCE de piel en enfermedad metastásica. Esta búsqueda se realizó utilizando los buscadores: National Library of Medicine (PubMed-MEDLINE), Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el repositorio institucional de la DIGEMID, entre otras. Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica y dermatológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) y British Association of Dermatologists (BAD). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación. Las estrategias de la búsqueda para identificar la evidencia de ECA se encuentran en las Tabla A, B, C y D del Material Suplementario.

La búsqueda de literatura consideró guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis (MA) de ensayos clínicos (ECA) basado en comparaciones directas; y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Con respecto a las GPC, se incluyeron todas aquellas que emitieran recomendaciones con respecto al manejo de la población objetivo del dictamen; además, se priorizaron aquellas que elaboraran recomendaciones basadas en la evidencia y/o que

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE PEMBROLIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE PIEL DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN
ENFERMEDAD METASTÁSICA

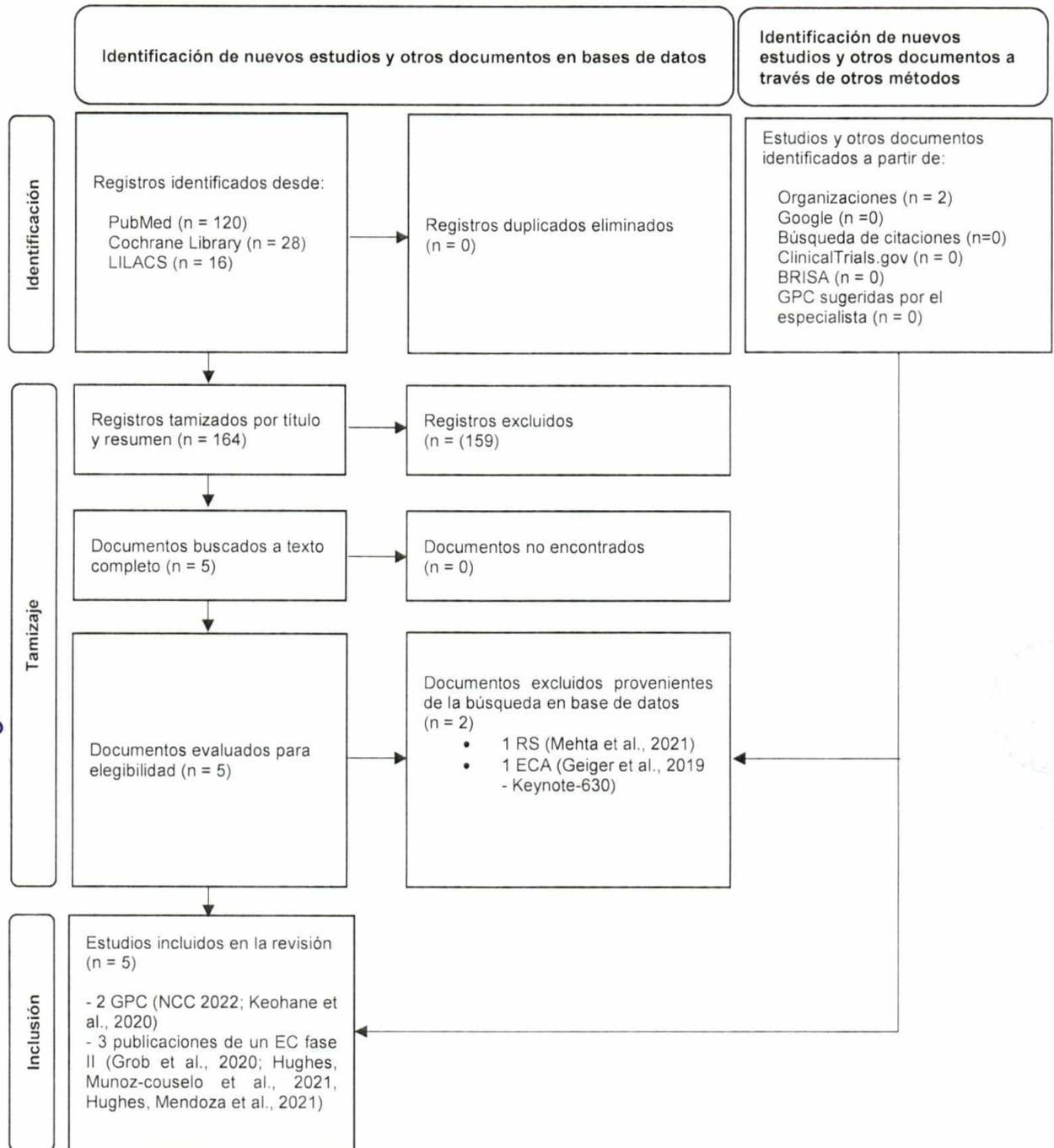
fueran guías de referencia para los servicios de oncología y dermatología de la institución. Se excluyeron aquellas con fecha de elaboración previo a la aprobación del fármaco en evaluación. Con respecto a los ECA, no se identificó ninguno que ayudara a responder de manera específica la pregunta PICO de la presente evaluación, por lo tanto, se pasó a revisar los ensayos pivotaes de aprobación de uso del fármaco pembrolizumab para la condición de interés. De manera general, se incluyeron solo publicaciones en inglés y español y se excluyeron publicaciones provenientes de estudios observacionales, series de casos, reportes de casos, cartas al editor, comentarios, editoriales, suplementos y los resúmenes de congresos.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes haciendo uso del aplicativo web Rayyan (<https://rayan.qcri.org>). Esta primera fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un solo evaluador, quien reviso a texto completo los estudios preseleccionados en la primera fase, para así, empleando los criterios de elegibilidad, poder realizar la selección final de los estudios (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda realizada hasta el 5 de julio del 2022, se identificaron e incluyeron en el presente documento la guía de NCCN V2.2002 de cáncer de piel de células escamosas (NCCN 2022), la guía de BAD para el manejo de personas con carcinoma cutáneo de células escamosas (Keohane et al. 2021) y tres publicaciones del ensayo pivotal de aprobación de uso de pembrolizumab en pacientes con CCE de piel recurrente o metastásico: KEYNOTE-629 (Grob et al. 2020; Hughes, Munoz-Couselo, et al. 2021; Hughes, Mendoza, et al. 2021). Se excluyeron dos publicaciones, la de Geiger et al., 2019 y Mehta et al., 2021. La primera publicación por Geiger et al., por ser un documento tipo resumen de congreso donde se presentan resultados del ECA KEYNOTE-630 de fase III, el cual incluye pacientes con enfermedad de alto riesgo localmente avanzada, luego de resección quirúrgica y radioterapia; los cuales no pertenecen a la población objetivo del presente dictamen. Por su parte, la publicación de Mehta et al., fue excluida porque esta es una RS con MA cuyo objetivo es evaluar el uso de inmunoterapia en general, por lo cual no solo evaluó estudios en relación a pembrolizumab. Con respecto a la evidencia específica de pembrolizumab considerada en Mehta et al., esta incluye la publicación de Yushack et al., 2019, el cual es un resumen de congreso; la publicación de Maubec et al., 2020, que es un ensayo pequeño (n=57), de fase II no comparativo, donde no se incluyeron pacientes que hubieran recibido quimioterapia curativa o en adyuvancia; y la publicación de Grob et al., 2020 del ensayo KEYNOTE-629 de fase II no comparativo, el cual ya se encuentra incluido en la presente evaluación por ser el ensayo pivotal de aprobación de pembrolizumab en la población de interés.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Con respecto a las guías de práctica clínica, tanto la guía de la NCCN como la guía de la BAD mencionan dentro de sus recomendaciones para el tratamiento de CCE de piel recurrente o metastásico, el uso de inmunoterapia¹, quimioterapia sistémica o, en algunos casos, inhibidores del EGFR. La guía realizada por la NCCN menciona, dentro de sus regímenes considerados como preferidos² el uso de pembrolizumab (un tipo de inmunoterapia), mientras que la guía de la BAD no menciona una alternativa específica de inmunoterapia. Por otro lado, ambas guías mencionan como tratamientos alternativos a la inmunoterapia; el uso de quimioterapia o inhibidores del EGFR. La NCCN específicamente recomienda a la quimioterapia basada en carboplatino más paclitaxel como alternativa de tratamiento para aquellos pacientes no elegibles para inmunoterapia o para formar parte de

¹ Específicamente tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario

² Intervenciones que se basan en una eficacia, seguridad y evidencia superior; y en algunos casos también en asequibilidad.



un ensayo clínico³. Por su parte, la guía de la BAD menciona que, si bien la quimioterapia y los inhibidores del EGFR son alternativas, éstas suelen tener una respuesta pobre y muchas veces la quimioterapia puede no ser tolerada por personas mayores con fragilidad; por lo tanto, esta guía sugiere también considerar el uso de la mejor terapia de soporte⁴. La evidencia detrás del uso de pembrolizumab en la guía de la NCCN recae específicamente en los resultados del ensayo de fase II KEYNOTE-629; mientras que, en la guía de la BAD, la evidencia detrás de la recomendación general de uso de inmunoterapia no está señalada.

El ensayo KEYNOTE-629, es un ensayo de fase II, sin grupo control, cuyo objetivo fue evaluar la actividad antitumoral y seguridad del uso de pembrolizumab en el tratamiento del CCE de piel en pacientes con enfermedad localmente avanzada (LA), o enfermedad recurrente o metastásica (R/M). El desenlace primario fue la tasa de respuesta objetiva (TRO); y los desenlaces secundarios incluyeron la duración de la respuesta; la tasa de control de la enfermedad (la cual incluye respuesta completa, respuesta parcial, o enfermedad estable por al menos 12 semanas), y la sobrevida libre de progresión (SLP). Además, como desenlaces adicionales, se evaluó la sobrevida global cada 12 semanas, y la seguridad y tolerabilidad de pembrolizumab. Este ensayo ha sido publicado en dos artículos. Adicionalmente, en otro artículo se publicaron los resultados de calidad de vida de este ensayo (Hughes, Mendoza, et al. 2021).



En la publicación de Grob et al., se reportaron solo los resultados interinos de aquellos pacientes con enfermedad R/M luego de aproximadamente 18 meses de iniciado el estudio, cuando el 69 % de pacientes había alcanzado seis o más meses de respuesta duradera posterior a la confirmación de dicha respuesta. Los análisis incluyeron a todos los pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de pembrolizumab. Así, de un total de 144 pacientes con diagnóstico de CCE de piel R/M, 105 fueron incluidos en el estudio y recibieron al menos una dosis de pembrolizumab, con una mediana de seguimiento de 11.4 meses (rango intercuartil [RIC]: 0.4 - 16.3 meses). Por otro lado, la publicación de Hughes et al., incluyó los resultados de un segundo análisis interino de los 105 pacientes con enfermedad R/M, luego de 33 meses de seguimiento, con una mediana de seguimiento 27.2 meses (RIC: 25.6 - 29.2).

³ Esta es una considerada como otra intervención recomendada. Es decir, intervenciones que pueden ser menos eficaces, más tóxicas o basadas en data inmadura; o menos asequible a pesar de tener desenlaces similares.

⁴ Las recomendaciones por parte de la GPC de BAD de uso de inmunoterapia de tipo inhibidores del punto de control inmunitario, la quimioterapia sistémica y los inhibidores de EGFR son recomendaciones débiles y, por lo tanto, se hace referencia a ellas como intervenciones "a considerar". Este tipo de recomendaciones se basa en evidencia donde "los riesgos y beneficios de la intervención están finamente equilibrados; la mayoría de los pacientes elegiría la intervención, pero muchos no; los médicos tendrían que considerar los pros y los contras para el paciente en el contexto de la evidencia; para los formuladores de políticas sería un indicador de desempeño deficiente donde se espera variabilidad en la práctica".



En relación con los desenlaces de efecto antitumoral, en el primer análisis interino reportado, se observó que cuatro pacientes (3.8 %; intervalo de confianza [IC] 95 %: 1.0 % - 9.5 %) presentaron respuesta completa y 32 pacientes (30.5 %; IC 95 %: 21.9 % - 40.2 %) presentaron respuesta parcial. Así, se observó una TRO de 34.3%; (IC 95 %: 25.3 % - 44.2 %) y una tasa de control de la enfermedad de 52.4 % (IC 95 %: 42.4 % - 62.2 %). La mediana de SLP fue de 6.9 meses (IC 95 %: 3.1 - 8.5 meses) y la tasa de SLP, a los seis meses, fue de 50.4 % (IC 95 %: 40.3 % - 59.7 %) y a los 12 meses de 32.4 % (IC 95 %: 22.6 % - 42.5 %). No se alcanzó la mediana de sobrevida global y la tasa de sobrevida global a los seis meses fue de 79.0 % (IC 95 %: 69.9 % - 85.7 %) y a los 12 meses de 60.3 % (IC 95 %: 49.8 % - 69.3 %). Con respecto al segundo análisis interino reportado, se observó que 11 pacientes alcanzaron respuesta completa y 26 respuesta parcial, con una TRO de 35.2 % (IC 95 %: 26.2 % - 45.2 %) y una tasa de control de enfermedad de 52.4 % (IC 95 %: 42.4 % - 62.2 %). La mediana de SLP fue de 5.7 meses (IC 95 %: 3.1 - 8.5 meses), con una SLP a los seis meses de 49.4 % (IC 95 %: 39.3 % - 58.7 %) y a los 12 meses de 36.4 % (IC 95 %: 27.0 % - 45.9 %). Con respecto a la sobrevida global, esta tuvo una mediana de 23.8 meses (IC 95 %: 13.4 - 29.8 meses); con una sobrevida global a los seis meses de 79.0 % (IC 95 %: 69.9 % - 85.7 %) y a los 12 meses de 60.3 % (IC 95 %: 49.8 % - 69.3 %).



Con respecto a la seguridad, de 105 pacientes, el 26.7 % interrumpió el tratamiento y el 12.14 % lo discontinuó por presencia de un evento adverso. Del total de pacientes analizados (n=105), el 97.1 % experimentó al menos un evento adverso, el 66.7 % experimentó un evento adverso asociado a pembrolizumab, según los investigadores, y el 12.4 % presentó algún evento adverso serio que llevó a la discontinuación del tratamiento. Finalmente, un paciente falleció a causa de un evento adverso (neuropatía del nervio craneal) y 32 pacientes experimentaron al menos un evento adverso inmuno-relacionado. En el reporte de seguridad de Hughes, que incluye también a los pacientes con enfermedad LA, se observa que adicionalmente falleció otro paciente a causa de un evento inmunorelacionado del grupo de pacientes con enfermedad R/M. Además, se menciona que el 69 % presentó al menos un evento adverso de severidad 3 o más, que el 8.8 % discontinuó por evento adverso considerado relacionado al tratamiento y que el 10.1 % presentó un evento adverso serio relacionado al tratamiento.

Con relación a la calidad de vida (Hughes, Mendoza et al. 2021), este fue un desenlace interino y exploratorio el cual se basó en el cuestionario EORTC QLQ-C30 y en el EQ-5D-5L. Se incluyeron un total de 105 pacientes con R/M, con una adherencia a la semana 12 de 81.2 % y 82.4 %, respectivamente. En el artículo se reporta como desenlace principal el cambio de puntaje del EORTC QLQ-C30 a la semana 12 con respecto a la línea de base, el cual fue de 4.95 puntos (IC 95 %: -1.99 a 10.90) para el estado de global de salud/calidad de vida y de -3.38 puntos (IC 95 %: -8.80 a 2.04) para el funcionamiento físico.



En cuanto al diseño del estudio KEYNOTE-629, es de notar que este es un ensayo de fase II sin grupo control, es por ello que, a pesar de que los autores mencionan que la evaluación de sus resultados fue dada por un comité independiente y haciendo uso de la herramienta RECIST (que establece criterios para evaluación de tumores sólidos), al no contar con un grupo control, no es posible atribuir causalmente el efecto observado al uso de pembrolizumab. Por otro lado, a pesar de que este estudio fue pensado para incluir a la población objetivo de la presente evaluación (pacientes con CCE de piel metastásico), los resultados de la población con enfermedad R/M se presentan de manera agrupada. Además, la mayoría (86.7 %) de los pacientes con R/M incluidos en el análisis habían recibido tratamiento previo considerando la quimioterapia como opción de primera línea o como tratamiento concomitante. Por lo tanto, no se puede concluir en torno al efecto de pembrolizumab como primera línea de tratamiento, ni para aquellos pacientes en quienes la quimioterapia no sería una alternativa de tratamiento. Adicionalmente, existen preocupaciones con respecto a los eventos adversos serios reportados, donde 10.1 % presentó un evento adverso serio, considerado por los autores, relacionado al tratamiento. De manera consistente, no se vio mejoras en la calidad de vida evaluada hasta la semana 12, de hecho, los IC de la diferencia en la escala de estado de salud global/calidad de vida cruzaron a valores negativos (es decir, también es posible un empeoramiento con respecto a la línea basal) y el estimado de la diferencia de escala de funcionamiento físico también mostró un empeoramiento con respecto a la línea basal.



Debido a lo previamente señalado, no es posible contar con argumentos técnicos que permitan establecer si el uso de pembrolizumab ofrecería un balance riesgo-beneficio favorable para los pacientes con CCE de piel metastásico, menos aún proclamar algún tipo de efecto al no considerarse una prueba de hipótesis, con los ajustes estadísticos que esta requeriría. De hecho, el uso de pembrolizumab aún no ha sido aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para ser comercializada dentro de la comunidad europea y por el momento solo cuenta con una autorización acelerada por parte de la FDA, la cual se encuentra a la espera de los resultados provenientes de un ensayo clínico aleatorizado que confirme si efectivamente existe un beneficio atribuible a su uso en el tratamiento de CCE de piel recurrente o metastásico.



Con todo lo mencionado, se tomó en cuenta lo siguiente: i) actualmente, EsSalud cuenta con la quimioterapia para el tratamiento de la población de interés, la cual sigue siendo una alternativa de tratamiento considerado en las guías revisadas; y en los casos en que ninguna de las alternativas recomendadas sean una opción de tratamiento, la guía de BAD recomienda la mejor terapia de soporte; ii) la evidencia a la fecha recae en los resultados del ensayo KEYNOTE-629, un ensayo de fase II sin grupo control, el cual no permite establecer un beneficio clínico asociado al uso de pembrolizumab en CCE de piel metastásica, además de presentar resultados de seguridad que incluyen un elevado



número de eventos adversos considerados asociados al tratamiento que han llevado a la interrupción o discontinuidad del tratamiento, así como un porcentaje importante de eventos adversos serios y dos muertes consideradas por los investigadores como también relacionadas al tratamiento; iii) No se observó una mejora en las escalas de calidad de vida medidas a la semana 12 de seguimiento con respecto a la línea basal, por el contrario, existiría un empeoramiento, el cual aún tiene que ser comparado con un grupo control; iv) en consistencia con lo mencionado, internacionalmente, este medicamento no ha sido aprobado por la EMA y ha sido aprobado por FDA a través de su vía acelerada de aprobación, es decir, que dicha aprobación se basó en resultados preliminares y que aún se está a la espera de resultados provenientes de un ensayo clínico aleatorizado que puedan confirmar si existe o no un beneficio asociado a su uso para la condición de interés; v) finalmente, pembrolizumab es un medicamento que, de ser aprobado, supondría un importante impacto presupuestario para el contexto de EsSalud, por lo tanto, es necesario que éste pruebe tener un claro beneficio clínico en comparación a las alternativas actualmente disponibles en la institución, las cuales también son recomendadas como alternativas de tratamiento a la inmunoterapia en las dos guías de referencia consultadas, específicamente la quimioterapia sistémica, en los casos que esta sea tolerada, y la mejor terapia de soporte en caso el paciente no este apto para recibir quimioterapia. Esto es de especial relevancia para la sostenibilidad del sistema sanitario, el cual cuenta con recursos finitos, y por ende decidir invertir en una nueva tecnología supone dejar de invertir en otras tecnologías que sí han probado ser efectivas.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer de piel de células escamosas con enfermedad metastásica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alam, M., y D. Ratner. 2001. «Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma». *The New England Journal of Medicine* 344 (13): 975-83. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103293441306>.
- American Cancer Society. 2020. «Tratamiento del carcinoma de piel de células escamosas». 6 de abril de 2020. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-de-celulas-basales-y-escamosas/tratamiento/carcinoma-de-celulas-escamosas.html>.
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2020. «Análisis de la situación de cáncer en el Perú, 2018». https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020.pdf.



Grob, Jean-Jacques, Rene Gonzalez, Nicole Basset-Seguín, Olga Vornicova, Jacob Schachter, Abhishek Joshi, Nicolas Meyer, et al. 2020. «Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629)». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38 (25): 2916-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03054>.

Hughes, B. G. M., R. G. Mendoza, N. Basset-Seguín, O. Vornicova, J. Schachter, A. Joshi, N. Meyer, et al. 2021. «Health-Related Quality of Life of Patients with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Treated with Pembrolizumab in KEYNOTE-629». *Dermatol Ther (Heidelb)* 11 (5): 1777-90.

Hughes, B. G. M., E. Muñoz-Couselo, L. Mortier, Å Bratland, R. Gutzmer, O. Roshdy, R. González Mendoza, et al. 2021. «Pembrolizumab for Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-629 Study): An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter, Phase II Trial». *Annals of Oncology* 32 (10): 1276-85. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.008>.



Jennings, Lorraine, y Chrysalyn D. Schmults. 2010. «Management of High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma». *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 3 (4): 39-48.

Johnson, Daniel E., Barbara Burtness, C. René Leemans, Vivian Wai Yan Lui, Julie E. Bauman, y Jennifer R. Grandis. 2020. «Head and Neck Squamous Cell Carcinoma». *Nature Reviews Disease Primers* 6 (1): 1-22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>.



Keohane, S. G., J. Botting, P. G. Budny, O. M. Dolan, K. Fife, C. A. Harwood, R. Mallipeddi, et al. 2021. «British Association of Dermatologists Guidelines for the Management of People with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma 2020*». *British Journal of Dermatology* 184 (3): 401-14. <https://doi.org/10.1111/bjd.19621>.

Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. «Mechanism of Action of KEYTRUDA® (pembrolizumab) | Health Care Professionals». 2021. <https://www.keytrudahcp.com/mechanism-of-action/>.

NCCN. 2022. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)-Squamous Cell Skin Cancer. Version 2.2022».

Yan, Wusheng, Ignacio I Wistuba, Michael R Emmert-Buck, y Heidi S Erickson. 2010. «Squamous cell carcinoma – similarities and differences among anatomical sites». *American Journal of Cancer Research* 1 (3): 275-300.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla A. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 5 de julio de 2022	
Estrategia	#1 (Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR lambrolizumab[tiab])	7,389
	#2 ((Neoplasms, Squamous Cell[Mesh] OR Squamous Cell[tiab]) AND (Cutaneous[tiab] OR Skin[tiab] OR Epithelial[tiab]) OR cSCC[tiab])	35,518
	#3 #1 AND #2 Filters: from 2021/4/14 - 3000/12/12	37

Tabla B. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 5 de julio de 2022	
Estrategia	#1 Pembrolizumab:ti,ab,kw	2346
	#2 Keytruda:ti,ab,kw	136
	#3 lambrolizumab:ti,ab,kw	2
	#4 #1 OR #2 OR #3	2348
	#5 MeSH descriptor: [Neoplasms, Squamous Cell] explode all trees	3297
	#6 (Squamous NEAR/1 Cell):ti,ab,kw	9035
	#7 #5 OR #6	9291
	#8 Cutaneous:ti,ab,kw	12114
	#9 Skin:ti,ab,kw	63899
	#10 Epithelial:ti,ab,kw	7762
	#11 #8 OR #9 OR #10	77982
	#12 #7 AND #11	1183
	#13 cSCC:ti,ab,kw	89
	#14 #12 OR #13	1218
	#15 #4 AND #14 with Publication Year from 2021 to 2022, with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Jul 2022, in Trials	4

Tabla C. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science	Resultado
	Fecha de búsqueda: 5 de julio de 2022	
Estrategia	(TS=Pembrolizumab OR TI=Pembrolizumab OR AB=Pembrolizumab OR TI=Keytruda OR AB=Keytruda OR TI=lambrolizumab OR AB=lambrolizumab) AND (TS=Neoplasms, Squamous Cell OR TI=(Squamous NEAR/3 Cell) OR AB=(Squamous NEAR/3 Cell) OR TI=(Squamous NEAR/3	75

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-DETS-IETSI-2022
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE PEMBROLIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE PIEL DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN
 ENFERMEDAD METASTÁSICA

	Cutaneous) OR AB=(Squamous NEAR/3 Cutaneous) OR TI=(Squamous NEAR/3 Skin) OR AB=(Squamous NEAR/3 Skin) OR TI=(Squamous NEAR/3 Epithel*) OR AB=(Squamous NEAR/3 Epithel*) OR TI=cSCC OR AB=cSCC) 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 Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature)) From 2021/4/14	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Tabla D. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 5 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab [Words] and 2021 OR 2022 [Country, year publication]	4

