

Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre el uso de
Medicamentos de Inmunoterapia como Primera Línea de
Tratamiento para el Manejo de pacientes con Cáncer de
Pulmón de Células no pequeñas avanzado que no son
portadores de mutaciones accionables.

María José Falconí Núñez
Milton Jara Almeida

Pontificia Universidad Católica del Ecuador (Sede Quito)

Dr. Julio Salazar

Agosto 2022

| | |
|---|-----------|
| Introducción | 1 |
| Revisión de la literatura | 2 |
| Metodología y datos | 3 |
| Métodos de búsqueda para identificación de estudios clínicos. | 4 |
| Resultados | 5 |
| Análisis poblacional | 5 |
| Inmunoterapia en el manejo de NSCLC | 6 |
| Selección de los estudios..... | 6 |
| Características de los estudios. | 7 |
| Resultados de eficacia. | 7 |
| Sobrevida global (OS) | 7 |
| Sobrevida libre de progresión (PFS) | 8 |
| Seguridad..... | 9 |
| Atezolizumab y Pembrolizumab..... | 11 |
| Atezolizumab..... | 12 |
| Monoterapia..... | 12 |
| Sobrevida global con uso de terapia combinada | 12 |
| Sobrevida libre de progresión con uso de terapia combinada | 13 |
| Pembrolizumab | 15 |
| Monoterapia..... | 15 |
| Sobrevida global con uso de terapia combinada | 15 |
| Sobrevida libre de progresión con uso de terapia combinada | 16 |
| Impacto presupuestario | 19 |
| Impacto presupuestario global. | 22 |
| Análisis de sensibilidad..... | 24 |
| CIT como Monoterapia en pacientes con expresión alta de PD-L1 | 24 |
| CIT como terapia combinada..... | 24 |
| Discusión | 26 |
| Conclusión | 28 |
| Referencias | 29 |
| ANEXOS | 35 |

| | |
|--|----|
| Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA para identificación de estudios elegibles. | 7 |
| Figura 2: OS global CIT vs. QT población ITT..... | 8 |
| Figura 3: PFS global CIT vs. QT población ITT. | 9 |
| Figura 4: Datos comparativos de OS con el uso de atezolizumab o pembrolizumab como monoterapia según nivel de expresión de PD-L1. | 11 |
| Figura 5: Datos comparativos de OS con el uso de atezolizumab o pembrolizumab como terapia combinada según nivel de expresión de PD-L1..... | 11 |
| Figura 6: OS con uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia en población con expresión alta de PD-L1. | 12 |
| Figura 7: PFS con uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia en población ITT..... | 13 |
| Figura 8: OS con el uso de pembrolizumab como monoterapia vs. quimioterapia en población con alta expresión de PD-L1. | 15 |
| Figura 9: OS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población ITT..... | 16 |
| Figura 10: PFS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población ITT..... | 16 |
| Figura 11: Componentes de costos en escenario CIT como monoterapia..... | 21 |
| Figura 12: Componentes de costos en escenario de CIT como terapia combinada. | 21 |
| Figura 13: Impacto presupuestario a 3 años en los distintos escenarios de uso de CIT. | 22 |
| Figura 14: Análisis de sensibilidad de uso de CIT como monoterapia en pacientes con expresión alta de PD-L1. | 24 |
| Figura 15: Análisis de sensibilidad de uso de CIT como terapia combinada en población ITT..... | 25 |
| Figura 16: Análisis de sensibilidad de uso de CIT como terapia combinada en población con expresión alta de PD-L1. | 25 |

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Proyección poblacional de pacientes con NSCLC candidatos a primera línea de tratamiento..... | 6 |
| Tabla 2: Eventos adversos Grado 3 o superior..... | 10 |
| Tabla 3: Eventos adversos inmunorelacionados Grado 3 o superior..... | 10 |
| Tabla 4: Resumen de resultados de estudios clínicos de atezolizumab. | 14 |
| Tabla 5: Resumen de resultados de estudios clínicos de pembrolizumab. | 18 |
| Tabla 6: Regímenes de tratamiento dosis recomendadas | 19 |
| Tabla 7: Precios de medicamentos de quimioterapia y anticuerpos monoclonales para manejo de NSCLC avanzado..... | 19 |
| Tabla 8: Comparación de costos anuales entre las opciones de tratamiento en el escenario de uso de CIT como monoterapia. | 20 |
| Tabla 9: Comparación de costos anuales entre las opciones de tratamiento en el escenario de uso de CIT en terapia combinada..... | 20 |
| Tabla 10: Impacto presupuestario anual para los escenarios planteados en el uso de CIT. | 23 |

Abreviaturas

ALK: Receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico. (por sus siglas en inglés)

ASCO: Sociedad Americana de Oncología. (por sus siglas en inglés)

ATC: Clasificación anatómica-terapéutica-química. (por sus siglas en inglés)

CIT: Inmunoterapia en cáncer. (por sus siglas en inglés)

CNMB: Cuadro nacional de medicamentos básicos.

CTCAE: Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos. (por sus siglas en inglés)

CTLA-4: Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico. (por sus siglas en inglés)

EAs: Eventos adversos.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico. (por sus siglas en inglés)

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica. (por sus siglas en inglés)

FCM: Factores de conversión monetaria.

HR: Hazard ratio. (por sus siglas en inglés)

IARC: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. (por sus siglas en inglés)

IASLC: Asociación internacional para el estudio del cáncer de pulmón. (por sus siglas en inglés)

IC: Intervalo de confianza.

IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.

INAHTA: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. (por sus siglas en inglés)

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.

ITT: Intento a tratar por sus siglas en inglés.

NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas. (por sus siglas en inglés)

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OS: Sobrevida global por sus siglas en inglés.

PCB: Paclitaxel, carboplatino, bevacizumab.

PD-L1: Ligando 1 de muerte programada. (por sus siglas en inglés)

PFS: Sobrevida libre de progresión. (por sus siglas en inglés)

QT: Quimioterapia.

RNT: Registro Nacional de Tumores.

RR: Riesgo Relativo

ROS1: Oncogén C-ros tipo 1. (por sus siglas en inglés)

SERCOP: Servicio Nacional de Contratación Pública.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

Resumen

NSCLC avanzado es una patología con alta mortalidad en el Ecuador y con opciones limitadas de tratamiento; el uso de medicamentos de CIT ha demostrado incrementar de manera significativa la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en este grupo de pacientes.

Se realizó una búsqueda sistemática de información que incluyó estudios fase III que compararon el tratamiento de quimioterapia convencional vs. CIT como monoterapia o en terapia combinada en pacientes con NSCLC con enfermedad avanzada y sin mutaciones accionables. El análisis de impacto presupuestario se realizó para los medicamentos disponibles en Ecuador, atezolizumab y pembrolizumab, los costos de los medicamentos fueron obtenidos de los procesos de compras públicas del SERCOP y de la Secretaría Nacional de Fijación de Precios; los costos relacionados con atención, hotelería y exámenes de laboratorio se obtuvieron del Tarifario de Prestaciones para el Sistema Nacional de Salud.

Doce estudios fueron incluidos en el análisis, el uso de CIT como terapia combinada incrementó la OS de los pacientes con NSCLC con enfermedad avanzada (RR: 0.8329 IC 95% (0.7961 - 0.8713)). Atezolizumab demuestra beneficio en OS como monoterapia (0,69 (IC 95% 0,48 - 0,99)) en pacientes altos expresadores, de igual manera, pembrolizumab como monoterapia en altos expresadores. (RR: 0.8372 IC 95% [0.7742 - 0.9053]) Atezolizumab en combinación con QT convencional y bevacizumab incrementa los valores de OS (RR: 0.7939 IC 95% [0.6442 - 0.9784]); pembrolizumab como terapia combinada con QT convencional incrementa los valores de OS tanto en población ITT y altos expresadores (RR: 0.7934 IC 95% [0.7347 - 0.8568] y RR: 0.7595 IC 95% [0.6138 - 0.9398]) respectivamente. El impacto presupuestario proyectado a 3 años con el uso de atezolizumab como monoterapia es de \$27.916.461,43 y como terapia combinada es de \$90.667.315,69, \$35.360.253,12 en población ITT y terapia combinada en altos expresadores respectivamente. El impacto presupuestario proyectado a 3 años con el uso de pembrolizumab como monoterapia es de \$38.481.952,46 y como terapia combinada es de \$122.256.214,41 y \$39.121.988,61 en población ITT y terapia combinada en altos expresadores respectivamente.

El empleo de CIT con los medicamentos disponibles en el país, en combinación o como monoterapia incrementan la OS y la PFS, el uso de pembrolizumab es la opción con que se obtienen mejores resultados, pero, los costos con el uso de esta tecnología se incrementan de manera importante para el SNS Ecuatoriano.

Abstract

Advanced NSCLC is a pathology with high mortality in Ecuador and limited treatment options; using CIT medications has been shown to significantly increase overall survival and progression-free survival in this group of patients.

A systematic search for information was carried out that included phase III studies that compared conventional chemotherapy treatment vs. CIT as monotherapy or in combination therapy in NSCLC patients with advanced disease and without actionable mutations. The budget impact analysis was carried out for the medicines available in Ecuador, atezolizumab, and pembrolizumab, the costs of the medicines were obtained from the public procurement processes of the SERCOP and the National Price Setting Secretariat; The costs related to care, hotel accommodation, and laboratory tests were obtained from the Rate of Benefits for the National Health System.

Twelve studies were included in the analysis, and the use of CIT as a combination therapy increased the OS of NSCLC patients with advanced disease (RR: 0.8329 95% CI (0.7961 - 0.8713)). Atezolizumab shows benefit in OS as monotherapy (0.69 (95% CI 0.48 - 0.99)) in high expressing patients, similarly, pembrolizumab as monotherapy in high expressers. (RR: 0.8372 95% CI [0.7742 - 0.9053]) Atezolizumab in combination with conventional CT and bevacizumab increases OS values (RR: 0.7939 95% CI [0.6442 - 0.9784]); Pembrolizumab as combined therapy with conventional chemotherapy increases OS values in both ITT and high expressing populations (RR: 0.7934 95% CI [0.7347 - 0.8568] and RR: 0.7595 95% CI [0.6138 - 0.9398]), respectively. The projected budget impact at 3 years with the use of atezolizumab as monotherapy is \$27,916,461.43 and as combined therapy is \$90,667,315.69, \$35,360,253.12 in the ITT population and combined therapy in high expression, respectively. The projected budget impact at 3 years with the use of pembrolizumab as monotherapy is \$38,481,952.46 and as combined therapy is \$122,256,214.41 and \$39,121,988.61 in the ITT population and combined therapy in high expression, respectively.

The use of CIT with the drugs available in the country, in combination or as monotherapy, increases OS and PFS; pembrolizumab is the best option for achieving better results, but the costs associated with the use of this technology are significant for the Ecuadorian SNS.

Palabras clave.

Pembrolizumab, atezolizumab, inmunoterapia en cáncer, impacto presupuestario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, supervivencia global, supervivencia libre de progresión, quimioterapia.

Introducción

El cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte a nivel mundial (Bade & de la Cruz, 2020). Los datos reportados por GLOBOCAN para el año 2020 estimaron 2.206.771 nuevos casos y 1.796.144 muertes por esta enfermedad. (International Agency for Research on Cancer, 2022)

En Ecuador, el cáncer de pulmón presenta una mortalidad del 90,2% siendo una de las neoplasias con la más alta mortalidad en comparación con la incidencia a pesar de tener una incidencia baja en relación a otras neoplasias. (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020)

El tratamiento utilizado como primera línea en Ecuador es la quimioterapia (QT) convencional; como fue indicado por Burdett et al. (2008) en un metaanálisis que agrupó 16 estudios clínicos; el empleo de quimioterapia disminuyó el riesgo de muerte de los pacientes en un 33% en comparación con el manejo paliativo. (Burdett et al., 2008) Conforme a lo señalado por Rajeswaran et al. (2008) los medicamentos de quimioterapia clasificados como derivados del platino son los compuestos que logran mejorar la respuesta en tiempo de sobrevida del paciente al ser administrados como primera línea de tratamiento en NSCLC. (Rajeswaran et al., 2008) En el estudio de Delbadlo et al. (2004) se evidenció incremento en el tiempo de sobrevida de los pacientes al combinar otros agentes de quimioterapia como: taxanos o antimetabolitos a los esquemas donde se utilizaba el cisplatino como agente único. El uso de otros medicamentos de quimioterapia combinados con derivados del platino se considera como la mejor opción de tratamiento para NSCLC. (Delbaldo et al., 2004)

A pesar de esto, el pronóstico de los pacientes con NSCLC en etapa avanzada es desfavorable, los tiempos de sobrevida no superan en promedio los 13 meses con los tratamientos convencionales de quimioterapia. (Collins et al., 2007)

Los medicamentos de inmunoterapia para manejo de cáncer (CIT) se consideran como la nueva opción de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón como primera línea de tratamiento (Dafni et al., 2019) El uso de estos medicamentos han demostrado incrementos en sobrevida global (OS), sobrevida libre de progresión (PFS) cuando son utilizados como monoterapia o en combinación con los esquemas de tratamiento basados en dupletas de platino. (Pacheco et al., 2019) A pesar de demostrar mejorías significativas en eficacia, el acceso a este grupo de medicamentos se ve afectado por los costos elevados, lo que ha limitado su uso en países de ingresos medios y bajos. (Giuliani & Bonetti, 2019)

En el presente trabajo se analizó el uso de medicamentos de inmunoterapia como primera línea de tratamiento comparándolos con los esquemas convencionales de quimioterapia con base a dupletas de platino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con enfermedad avanzada y sin mutaciones accionables, con el objetivo de determinar la eficacia, seguridad y el impacto presupuestario del uso de medicamentos de inmunoterapia con una perspectiva del tercer pagador (Sistema de Salud Ecuatoriano).

Revisión de la literatura

Yang (2015) menciona que el concepto de inmunoterapia para el manejo de cáncer no es nuevo, desde la década de los años setenta se publicaron los primeros resultados del uso de este tipo de medicamentos en melanoma metastásico, que es una variedad agresiva de cáncer de la piel. (Yang, 2015)

Chen et al. (2013) definen al ciclo inmune como el proceso por el cual el sistema inmune capta, reconoce, aprende, memoriza y destruye las células cancerosas; esto lo realiza mediante un mecanismo altamente controlado y de varios pasos que terminan con la destrucción de la célula tumoral. (Chen & Mellman, 2013)

Como describe Ribas (2012), existen varios puntos de bloqueo tumoral en este ciclo inmune, estos son desarrollados por la célula tumoral, los más importantes se encuentran a nivel ganglionar en el denominado receptor de antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y a nivel periférico en receptor de muerte programada tipo 1 (PD-1). (Ribas & Wolchok, 2018) La presencia de este receptor PD-L1 en la célula tumoral es responsable de que las células T de nuestro sistema inmune no reconozcan y destruyan a las células cancerosas. Para estos dos receptores se han desarrollado medicamentos del grupo de anticuerpos monoclonales que están siendo utilizados en el tratamiento de varios tipos de cánceres. (Ribas, 2012)

El concepto básico de la inmunoterapia en cáncer está sustentado en que el sistema inmune recobre la capacidad de reconocimiento y destrucción de las células cancerosas; para esto se utilizan medicamentos denominados anticuerpos monoclonales que actúan impidiendo la unión de PD-1 con PD-L1 o la interacción con el receptor CTLA-4 a nivel ganglionar, permite así que la célula T reconozca y destruya las células tumorales; con estos tratamientos se obtienen respuestas duraderas incrementando el tiempo de vida de los pacientes. (Riley et al., 2019)

Se han desarrollado medicamentos de inmunoterapia que han sido aprobados por agencias regulatorias internacionales para tratamiento de varios tipos de cáncer; en el caso NSCLC los estudios clínicos demuestran que con el uso de inmunoterapia en pacientes que no son portadores de mutaciones accionables se obtiene un beneficio en el tiempo de supervivencia cuando son usados en combinación con quimioterapia o en monoterapia.

El costo de los tratamientos oncológicos se ha incrementado en un 5.000% en los últimos 20 años, el impacto en este crecimiento ha variado de acuerdo con los diferentes modelos de sistemas de salud de los países. (Prasad et al., 2017)

La Sociedad Americana de Oncología (ASCO por sus siglas en inglés) proyectan un incremento en costos de medicamentos para tratamiento de cáncer superior al 20% por año; esto representa un reto importante en los presupuestos de unidades de salud y puede llevar a problemas de financiamiento en sistemas de salud que no estén preparados para este incremento no planificado. (American Society of Clinical Oncology, 2018)

Abrams, 2021. describe a la toxicidad financiera como: “(...) la carga financiera y la angustia que pueden surgir para los pacientes y sus familiares como resultado del tratamiento del cáncer”. (Abrams et al., 2021) El efecto de este costo elevado de los tratamientos puede verse reflejado en disminución de la adherencia, abandono de tratamientos que se traducen en fallas terapéuticas que impactan no solo al paciente sino a su entorno familiar.

El tratamiento para los pacientes con NSCLC con enfermedad avanzada implica costos directos, indirectos e intangibles, (Bordeleau & Goodwin, 2000) estos costos representan una alta carga económica tanto para los pacientes y su entorno familiar cuanto para los sistemas de salud. (Carrera et al., 2018) Se estima que para el año 2020 el gasto en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón fue de 18 billones de dólares en países ingresos altos (Vergnenegre & Chouaid, 2021) y se espera para el año 2040 estos gastos se dupliquen; actualmente se prevé un incremento de los costos de medicamentos para tratamiento de cáncer de pulmón de \$6.839 a \$179.571 por paciente. (Hess et al., 2017)

En pacientes con NSCLC el uso de inmunoterapia mejora la OS en comparación con el uso de QT, sin embargo, los costos se incrementan de manera importante. (Ding et al., 2020) En el artículo publicado por Aguiar (2018) expresa que los costos de medicamentos de inmunoterapia limitan su aprobación y uso en los Sistemas de Salud en Suramérica, por lo que requiere estrategias que garanticen la sostenibilidad en caso de aprobarse el reembolso para el uso de estos medicamentos. (Aguiar et al., 2018)

Ante el incremento en las opciones de tratamiento para NSCLC avanzado y el aumento en los costos relacionados con estos, se requiere una adecuada evaluación de las nuevas tecnologías sanitarias para poder encontrar la mejor opción de tratamiento en base a la capacidad del Sistema Nacional de Salud Ecuatoriano.

Metodología y datos.

El siguiente es un estudio descriptivo, que utilizó como base información secundaria de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con enfermedad avanzada y sin mutaciones accionables. El análisis se realizó desde la perspectiva del tercer pagador (Sistema de Salud Ecuatoriano).

Se incluyeron en el análisis estudios clínicos fase 3 (randomizados y controlados), en los cuales se comparó el uso de medicamentos de inmunoterapia para cáncer de pulmón en monoterapia o en combinación con quimioterapia convencional en base a dupletas de platinos comparándolos con el tratamiento estándar de manejo basado en quimioterapia en donde uno de los medicamentos sea un derivado del platino. Se excluyeron estudios clínicos en los cuales los pacientes presentaron mutaciones accionables (EGFR, ALK, ROS1) y pacientes con tratamiento previo.

Se consideró para el análisis de los estudios clínicos como objetivos principales los desenlaces de supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS) y seguridad.

Los eventos de seguridad analizados fueron los considerados como graves y muy graves (grados 3 y superiores) según los criterios de la clasificación del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); para los medicamentos de inmunoterapia se tomó en cuenta eventos adversos denominados como inmunorelacionados de los cuales se catalogaron como de interés a: neumonitis autoinmune, hepatitis autoinmune, colitis, alteraciones de tipo glandular relacionadas con procesos autoinmunes. (U.S. Department of Health and Human Services, 2017)

Métodos de búsqueda para identificación de estudios clínicos.

Se realizó una búsqueda sistemática de información en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Tripdatabase, y Lilacs, no se restringe la búsqueda por idioma, se incluyen también en la búsqueda agencias de evaluaciones de tecnologías sanitarias de diferentes países como International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). La búsqueda se realizó con un periodo de tiempo de 10 años previos al 2022. Se realizaron búsquedas manuales de información de abstracts publicados en los congresos internacionales de oncología de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) y International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

Los autores del presente trabajo evaluaron la elegibilidad de los estudios clínicos con base al título y al resumen, y los criterios de inclusión previamente establecidos. En caso de existir controversia en la selección de los estudios clínicos, ésta se resolvió con la participación de un tercer revisor. Se evaluaron de forma independiente todos los estudios clínicos randomizados que fueron seleccionados luego de la primera búsqueda para verificar que cumplen todos los criterios de inclusión y descartar estudios que no cumplan estos criterios. La extracción de la información referente a los desenlaces de los estudios clínicos se realizó de manera conjunta. Los datos extraídos incluyeron detalles de la metodología utilizada, las características de los participantes del estudio, el tipo de intervenciones efectuadas, los grupos de comparación y los resultados obtenidos. La valoración de la calidad metodológica de los estudios clínicos seleccionados se efectuó de manera independiente y se basó en los criterios establecidos por el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones Versión 5.1.0. (Centro Cochrane Iberoamericano traductores., 2012)

Se generó un modelo de hoja de cálculo en donde se analizó los costos de los medicamentos de inmunoterapia. Se incluyeron en el análisis costos directos (exámenes de laboratorio, estudios de imagen, insumos médicos, medicamentos adicionales utilizados, hotelería y honorarios médicos); se realizó un análisis de sensibilidad univariado en el cual se plantea escenarios con modificación de costos de los medicamentos de CIT. Los medicamentos de CIT evaluados en el análisis de impacto presupuestario serán considerados por su disponibilidad en el país y que demuestren en su evidencia clínica resultados de OS y PFS. El modelo asume que todos los pacientes se tratan con el mismo esquema de tratamiento de quimioterapia con base en dupletas de platino y bevacizumab. Todos los medicamentos de quimioterapia convencional (paclitaxel, carboplatino y bevacizumab) se encuentran dentro del CNMB en la indicación de cáncer de pulmón.

Los datos referentes a costos de medicamentos e insumos se obtuvieron de los datos publicados por el Consejo Nacional de Fijación de Precios y los datos del Servicio Nacional de Contratación Pública (SERCOP). (Secretaría Técnica de Fijación de Precios de Medicamentos, 2021) Los costos relacionados con hotelería y honorarios médicos fueron obtenidos del Tarifario Nacional de Prestaciones para el Sistema Nacional de Salud y los valores de factores de conversión monetaria (FCM) del Acuerdo Ministerial 05187 del 31 de octubre del 2014 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2014; Acuerdo Ministerial 5187, 2014) Los costos se basan en variables económicas del año 2022 y se expresan en dólares de los Estados Unidos.

Los datos poblacionales se obtuvieron a partir de las publicaciones oficiales del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), 2022)

Con la finalidad de precisar el análisis de la información, se utilizó el programa R studio versión 4.1.2 (2021-11-01) con el módulo Metafor y complementos adicionales que ofrece la herramienta. (Viechtbauer, 2010) El análisis de costos se realizó en el programa Microsoft Excel versión 365, bajo un modelo adaptado a la necesidad de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias desarrollada en el presente trabajo.

Resultados

Análisis poblacional

Con base a los registros poblacionales de INEC en el Ecuador se tiene una base poblacional de 17.959.707 habitantes para el año 2022; a partir de este dato se realizó la estimación poblacional para los años 2023 y 2024. La incidencia de cáncer de pulmón fue de 6.1/100.000 habitantes con base a los datos obtenidos del RNT, a partir de esta información se efectuó un cálculo de la población objetivo de pacientes con NSCLC avanzado que no son portadores de mutaciones accionables. (IARC, 2012; Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), 2022)

Del total de pacientes con cáncer de pulmón estimado, el 80% de ellos corresponde a NSCLC, a partir de este número de pacientes se llevó a cabo un cálculo para determinar los casos con enfermedad avanzada; considerando los datos publicados por el Registro Hospitalario de SOLCA Quito que reporta el 55% son estadios clínicos IV; finalmente se excluyen los pacientes portadores de mutaciones accionables (ALK, EGFR y ROS1). Del grupo total de pacientes se considera que el 80% por su condición son candidatos a manejo activo con quimioterapia como primera línea de tratamiento. (Cueva, P.; Yépez, J.; Tarupi, 2019)

Se proyecta un total de 334 pacientes potenciales para el año 2022 para recibir primera línea de tratamiento que son considerados como población objetivo para el estudio. En la tabla 1 se encuentra en detalle el análisis completo que incluye las subpoblaciones de cáncer de pulmón que fueron excluidas en el presente estudio y las estimaciones para los años 2023 y 2024.

Tabla 1: Proyección poblacional de pacientes con NSCLC candidatos a primera línea de tratamiento.

| | 2022 | 2023 | 2024 |
|---|-------------|-------------|-------------|
| POBLACIÓN ECUADOR | 17.959.707 | 18.009.337 | 18.059.105 |
| Incidencia /100.000 | 6,1 | 6,1 | 6,1 |
| Total, Pacientes cáncer de pulmón | 1096 | 1099 | 1102 |
| Células pequeñas | 20% | 20% | 20% |
| Total, células pequeñas | 219 | 220 | 220 |
| Células no pequeñas | 80% | 80% | 80% |
| TOTAL, CÉLULAS NO PEQUEÑAS | 876 | 879 | 881 |
| Escamosos | 30% | 30% | 30% |
| Total, Escamosos | 263 | 264 | 264 |
| Adenocarcinomas | 70% | 70% | 70% |
| Total, Adenocarcinomas | 614 | 615 | 617 |
| TOTAL, NSCLC | 876 | 879 | 881 |
| % Pacientes estadio clínico IV | 55% | 55% | 55% |
| Pacientes carcinoma escamoso | 145 | 145 | 145 |
| Pacientes adenocarcinoma | 337 | 338 | 339 |
| TOTAL, PACIENTES EC IV | 482 | 483 | 485 |
| Pacientes EGFR mutado | 12% | 12% | 12% |
| Total, pacientes EGFR mutado | 40 | 41 | 41 |
| Pacientes ALK mutado | 5% | 5% | 5% |
| Total, pacientes ALK mutado | 17 | 17 | 17 |
| Pacientes Ros1 | 2% | 2% | 2% |
| Total, pacientes Ros1 | 7 | 7 | 7 |
| Total, pacientes NSCLC WT | 273 | 274 | 275 |
| TOTAL, PACIENTES NSCLC | 418 | 419 | 420 |
| Candidatos a 1ra línea de tratamiento | 80% | 80% | 80% |
| TOTAL, CANDIDATOS A 1RA LÍNEA DE TRATAMIENTO | 334 | 335 | 336 |

Elaborado por: los autores

Inmunoterapia en el manejo de NSCLC

Selección de los estudios.

Luego del proceso de búsqueda de información, se descartaron los estudios clínicos duplicados y los que no cumplían con los procesos de inclusión descritos anteriormente; en los estudios seleccionados se revisó el texto completo de los artículos para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo PRISMA final del proceso de selección de los documentos incluidos en el análisis.

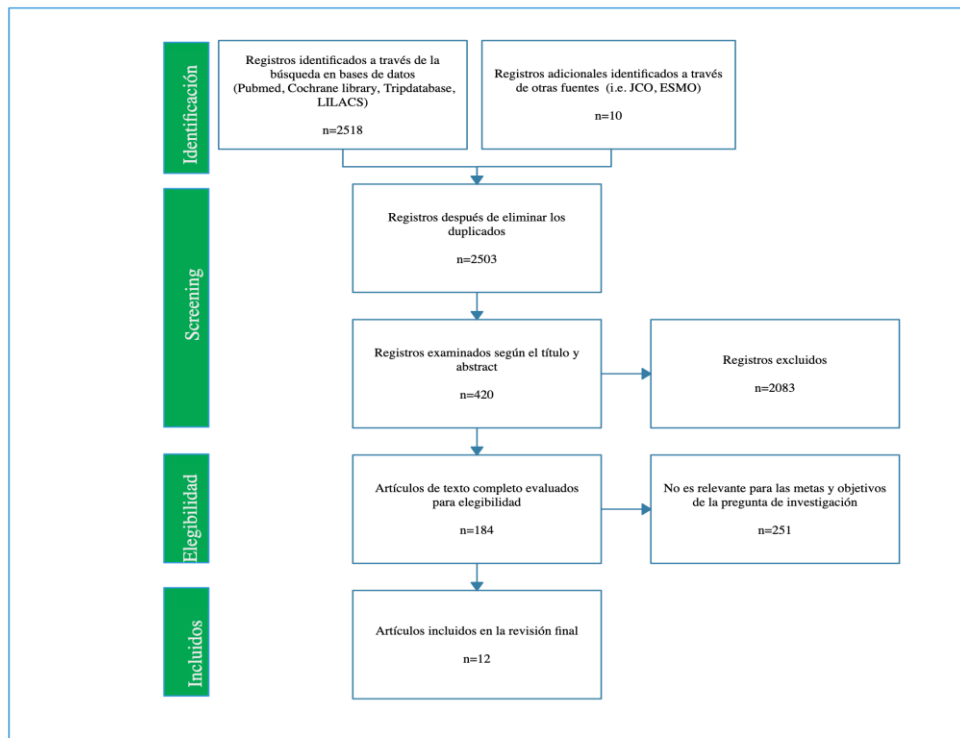


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA para identificación de estudios elegibles. Elaborado por: los autores.

Características de los estudios.

Aproximadamente 5.611 pacientes se incluyeron en los 12 estudios analizados, en todos el comparador que se utilizó fueron dupletas con base a platino; los estudios incluyeron en el grupo de intervención el uso de medicamentos de inmunoterapia como monoterapia y en combinación con quimioterapia.

Resultados de eficacia.

Sobrevida global (OS)

La supervivencia global (OS) en población ITT (corresponde a toda la población de NSCLC que incluye todas las expresiones de PD-L1) fue el objetivo principal del análisis, 10 estudios fueron incluidos en este análisis, el uso de medicamentos CIT se asoció con un incremento en OS ($I^2 = 58.0\%$, RR: 0.8329 IC 95% (0.7961 0.8713)) en comparación con el uso de quimioterapia convencional. (Figura 2)

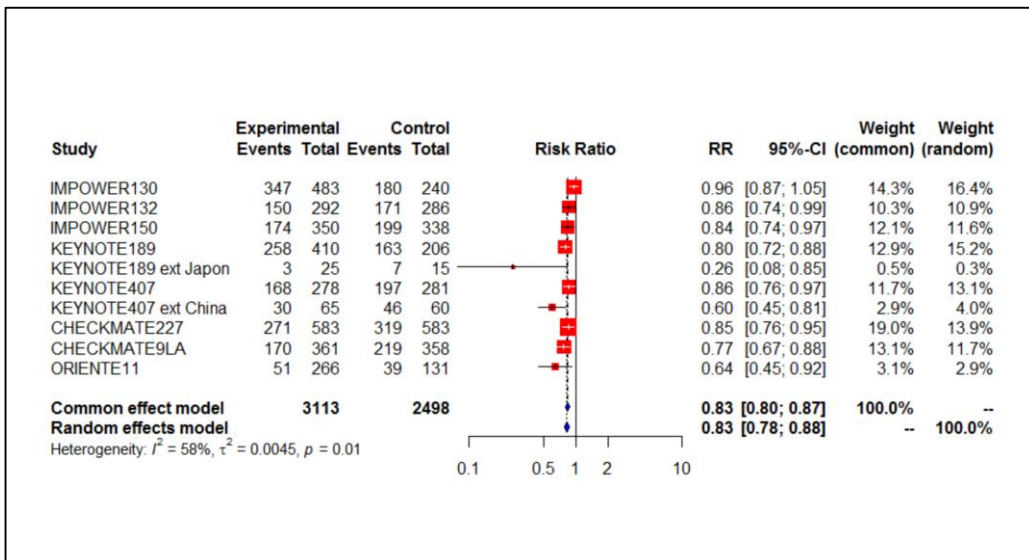


Figura 2: OS global CIT vs. QT población ITT. Elaborado por: los autores.

En el subgrupo de tratamiento en el que utilizo CIT como monoterapia en pacientes altos expresadores se incluyeron 5 estudios, el uso de CIT como monoterapia se asoció con un incremento en OS ($I^2 = 73.6\%$; RR: 0.8782 IC 95% [0.8373 - 0.9211]) en comparación con el uso de quimioterapia convencional en pacientes definidos como altos expresadores. (Anexo 9).

En el subgrupo de tratamiento en el que utilizo CIT como monoterapia en población con expresión mayor al 1% de PD-L1 se incluyeron 4 estudios, el uso de CIT como monoterapia se asoció con un incremento en OS ($I^2 = 0.0\%$; RR: 0.8861 IC 95% [0.8378 - 0.9372]) en comparación con el uso de quimioterapia convencional en pacientes con expresión mayor al 1% de PD-L1. (Anexo 10).

En el subgrupo de tratamiento en el que se utilizó CIT en combinación con quimioterapia en pacientes con expresión negativa, se incluyeron 6 estudios, el uso de CIT en combinación con quimioterapia se asoció con un incremento en OS ($I^2 = 49.0\%$; RR: 0.8433 IC 95% [0.7769 - 0.9153]) en comparación con el uso de quimioterapia convencional en pacientes con expresión negativa de PD-L1. (Anexo 11).

Sobrevida libre de progresión (PFS)

La supervivencia libre de progresión (PFS) fue el objetivo secundario del análisis, 10 estudios fueron incluidos en este análisis, el uso de medicamentos CIT se asoció con un incremento en PFS ($I^2 = 84.9\%$, RR: 0.8497 IC 95% [0.8183 - 0.8823]) en comparación con el uso de quimioterapia convencional. (Figura 3)

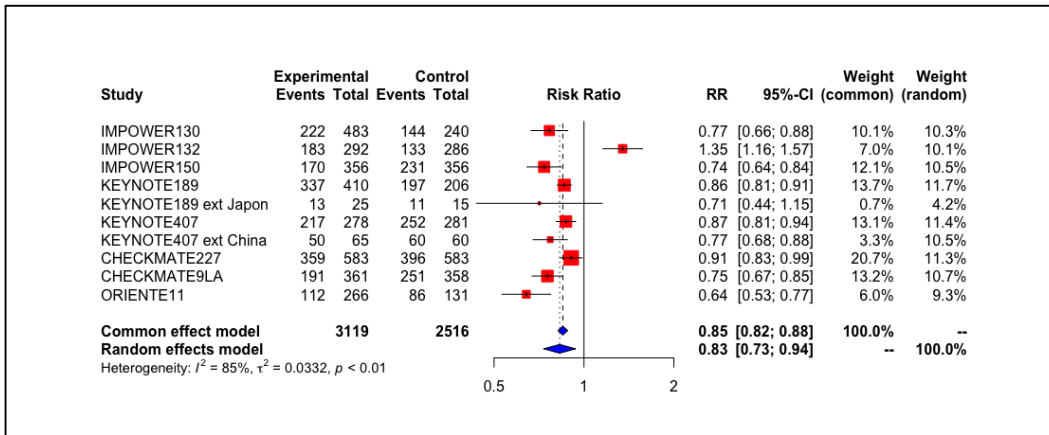


Figura 3: PFS global CIT vs. QT población ITT. Elaborado por: los autores.

En el subgrupo de tratamiento en el que utilizó CIT como monoterapia en pacientes altos expresadores se incluyeron 4 estudios, el uso de CIT como monoterapia se asoció con un incremento en OS ($I^2 = 49.1\%$; RR: 0.8582 IC 95% [0.8040 - 0.9159]) en comparación con el uso de quimioterapia convencional en pacientes definidos como altos expresadores. (Anexo 12)

En el subgrupo de tratamiento en el que utilizó CIT como monoterapia en población con expresión mayor al 1% de PD-L1 se incluyeron 3 estudios, el uso de CIT como monoterapia no se asoció con un incremento en PFS ($I^2 = 88.1\%$; RR: 1.0371 IC 95% [0.9588 - 1.1216]) en comparación con el uso de quimioterapia convencional en pacientes con expresión mayor al 1% de PD-L1. (Anexo 13)

En el subgrupo de tratamiento en el que se utilizó CIT en combinación con quimioterapia en pacientes con expresión negativa, se incluyeron 5 estudios, el uso de CIT en combinación con quimioterapia se asoció con un incremento en PFS ($I^2 = 75.0\%$; RR: 0.8542 IC 95% [0.7968 - 0.9159]) en comparación con el uso de quimioterapia convencional en pacientes con expresión negativa de PD-L1. (Anexo 14)

Seguridad

En la tabla 2 se resume la seguridad de los medicamentos de CIT observando los eventos adversos de importancia catalogados como Grado 3 o superior.

En general, los eventos adversos Grado 3 o 4 se observaron en promedio en el 48,09% de los casos, de estos los eventos de tipo hematológico como anemia, neutropenia y trombocitopenia fueron los que más se reportaron en los estudios clínicos analizados.

Los eventos adversos inmunorelacionados se presentaron en el 9.9% de estos los EAs que se presentaron con más frecuencia fueron el rash, hepatitis y neumonítis. En la tabla 3 se resumen los EAs inmunorelacionados de los estudios analizados.

Tabla 2: Eventos adversos Grado 3 o superior

| | IMpower 110 | IMpower 130 | IMpower 132 | IMpower 150 | Keynote 407 | Keynote 024 | Keynote 042 | Keynote 189 | Checkmate 9LA |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| EA G3-4 | 33.9% | 73.15% | 54.6% | 55.7% | 61.5% | 29.9% | 41% | 67.2% | 35% |
| EA G5 | 4.2% | 2% | 3.8% | 2.8% | 2.4% | 1.3% | 2% | 6.7% | 12% |
| Anemia | 1.7% | 29% | * | 6.1% | 10.1% | 1.3% | 13% | 16.3% | 6% |
| Neutropenia | 0.7% | 32.1% | * | 13.7% | 15.4% | 0% | <1% | 15.8% | 4% |
| Trombocitopenia | 0.3% | 9.51% | * | 4.1% | 5.3% | 0% | 3% | 7.9% | 1% |
| Fatiga | 1.0% | 6.1% | * | 3.3% | 4.1% | 1.9% | 1% | 5.7% | 2% |
| Disminución del Apetito | 0.7% | 1% | * | 2.5% | 3.0% | 0% | 1% | 1.5% | 1% |
| Infección | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| Náusea | 0.3% | 3% | * | 3.8% | 1.2% | 0% | 1% | 3.5% | 1% |
| Vómito | 0.3% | 2% | * | 1.5% | * | 0% | <1% | 3.7% | 2% |
| Leucopenia | 1% | 6.55% | * | * | * | 0% | 2% | * | 1% |
| Neutropenia febril | 0 | * | * | 8.4% | * | * | * | * | 2% |

Elaborado por: los autores

Tabla 3: Eventos adversos inmunorelacionados Grado 3 o superior

| | IMpower 110 | IMpower 130 | IMpower 132 | IMpower 150 | Keynote 407 | Keynote 024 | Keynote 042 | Keynote 189 | Checkmate 9LA |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| EA G3-4 | 10.83% | 11.14% | 10% | 8.5% | 10.7% | 13.2% | 8% | 8.9% | 8.10% |
| EA G5 | * | 0.66% | 1% | * | * | * | * | * | 1.67% |
| Rash | 1% | 1.8% | 3.1% | 2.3% | * | * | <1% | 1.7% | 4% |
| Hipotiroidismo | 0% | 0% | 0.3% | 0.3% | 0.6% | 0% | <1% | 0.5% | 1% |
| Hipertiroidismo | 0% | 0% | 0.3% | 0.35 | 0% | 0% | <1% | 0% | 0% |
| Insuficiencia adrenal | * | 0% | 0% | 0.3% | * | * | <1% | 0.2% | 1% |
| Nuemonitis | 0.7% | 2.7% | 2.1% | 1.5% | 2.4% | 2.6% | 3% | 2.7% | 3% |
| Reacciones infusionales | 0% | 0.3% | 0% | * | * | * | <1% | 0.2% | * |
| Colitis | 0.7% | 0.6% | 0.3% | 1.3% | 2.4% | 1.9% | 1% | 0.7% | 4% |
| Hepatitis | 2% | 3.3% | 2.4% | 1% | 0 | 0.6% | <1% | 1% | 4% |
| Pancreatitis | * | 0.3% | 0.3% | 0.5% | * | 0.6% | 0% | 0.5% | * |
| Vasculitis | 0.3% | 0.3% | 0.3% | 0.3% | * | * | * | * | * |

Elaborado por: los autores

Atezolizumab y Pembrolizumab

Con los medicamentos de CIT disponibles en el Ecuador, atezolizumab y pembrolizumab, se realizó un análisis de eficacia evaluando los resultados de OS y PFS específicos por cada uno de los medicamentos.

Se debe anotar que los niveles de expresión de PD-L1 son medidos de manera distinta entre los diferentes ensayos clínicos; en el caso de atezolizumab se utiliza un ensayo de inmunohistoquímica PD-L1 SP142 (Ventana Medical Systems), mientras que pembrolizumab utiliza el sistema de ensayo de inmunohistoquímica 22C3 pharmDx (Dako North America). Ambos sistemas de medición tienen cortes distintos, por lo que los análisis de subgrupos de expresión no son comparables entre los medicamentos de CIT disponibles en el país.

En las figuras 4 y 5 se resumen los resultados de los estudios clínicos de atezolizumab y pembrolizumab tanto como monoterapia y terapia combinada.

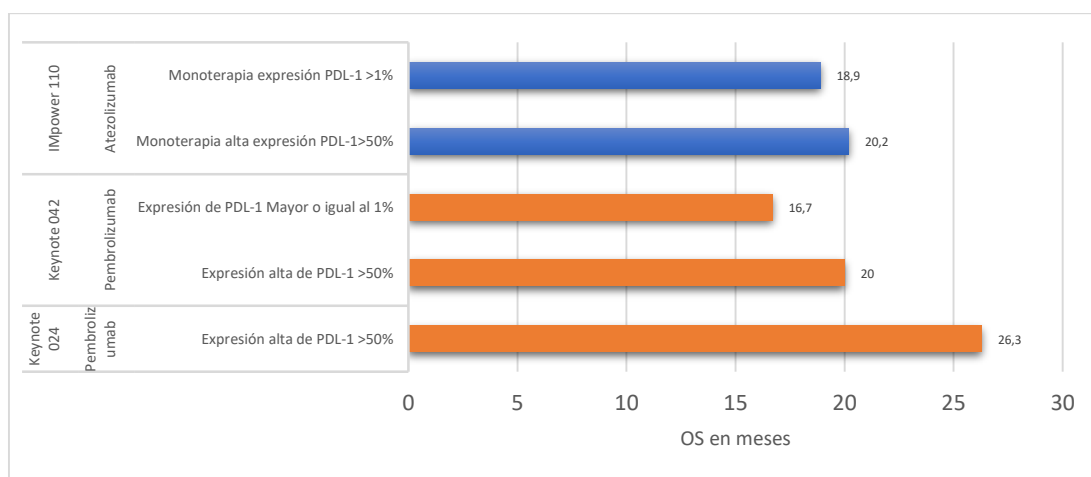


Figura 4: Datos comparativos de OS con el uso de atezolizumab o pembrolizumab como monoterapia según nivel de expresión de PD-L1. Elaborado por: los autores.

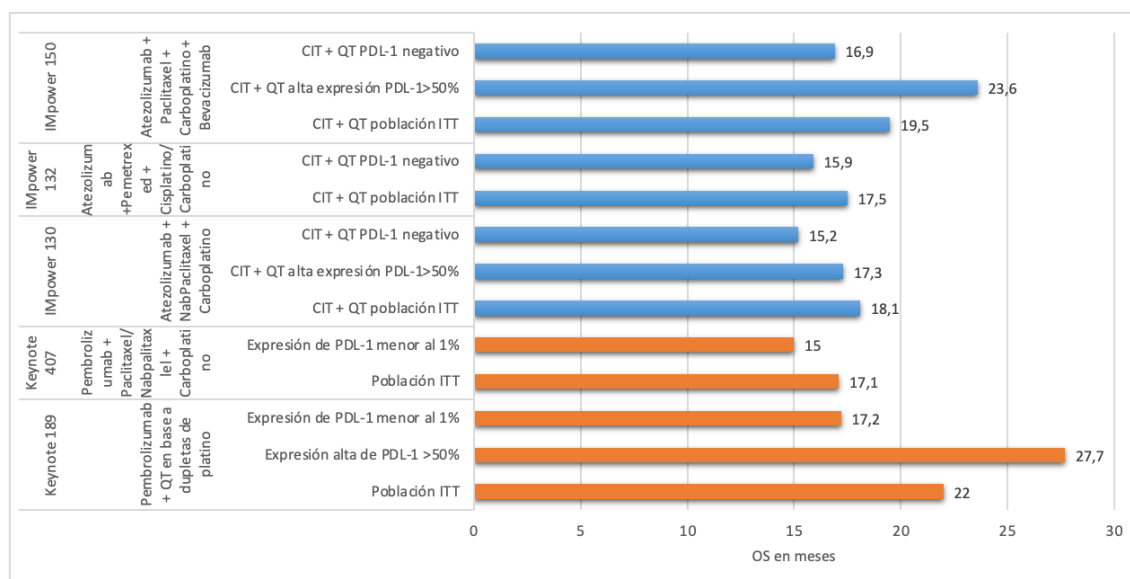


Figura 5: Datos comparativos de OS con el uso de atezolizumab o pembrolizumab como terapia combinada según nivel de expresión de PD-L1. Elaborado por: los autores.

Atezolizumab

Monoterapia

El estudio IMpower-110 analizó el uso de atezolizumab como monoterapia en comparación con la quimioterapia convencional basada en platinos; en el grupo de alta expresión se reportó un beneficio de OS (20,2 meses) con un HR de 0,69 (IC 95% 0,48 - 0,99) pero no existió beneficio en PFS HR: 0,764 (IC 95% 0,536 - 1,087). En el grupo de pacientes con expresión de PD-L1>1% no se observó beneficio en OS (HR: 0,845 (IC 95% 0,688 - 1,037), pero se reporta beneficio de PFS con un HR de 0,72 (IC 95% 0,60 - 0,86). (Jassem et al., 2021b)

Sobrevida global con uso de terapia combinada

Los estudios IMpower-130, IMpower-132 e IMpower-150, analizaron el uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia convencional con base en dupletas de platino vs. tratamiento convencional.(Nishio et al., 2021a; Socinski et al., 2021a; West et al., 2019b)

En pacientes considerados como altos expresadores, PD-L1 >50%, no se observa beneficio en OS (I2 = 0.0%, RR: 0.8099 IC 95% [0.6507 - 1.0079]) (Figura 6).

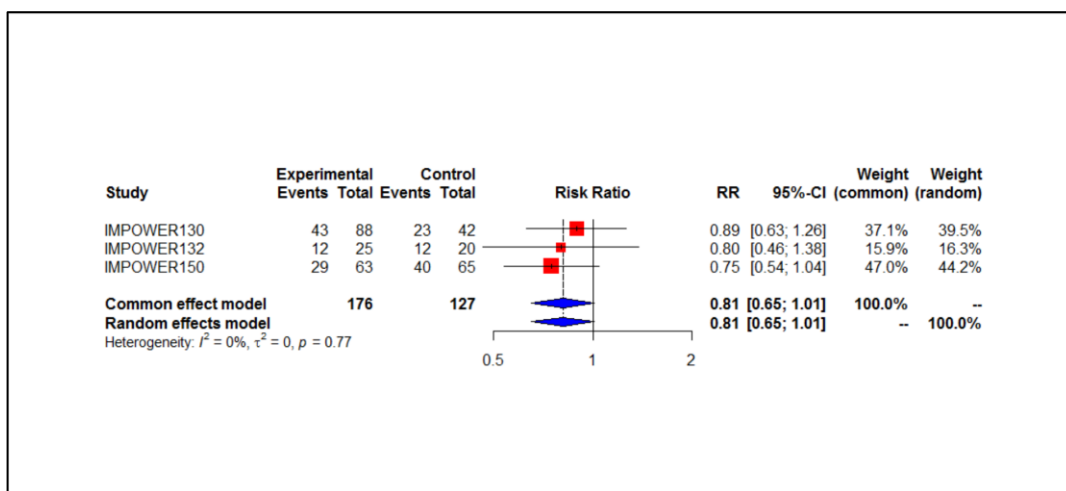


Figura 6: OS con uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia en población con expresión alta de PD-L1. Elaborado por: los autores.

Con los datos del estudio IMpower-150 de la rama que recibió bevacizumab se realizó un análisis adicional, para evaluar si existía diferencia al incluir bevacizumab en el esquema de manejo; con este grupo de pacientes, se observó un beneficio en OS (I2 = 0.0%, RR: 0.7939 IC 95% [0.6442 - 0.9784]).

En población con expresión negativa de PD-L1 no se observa beneficio en OS con el uso de Atezolizumab + QT convencional (I2 = 52.2%, RR: 0.9260 IC95% [0.8123 - 1.0558]). (Anexo 15)

De igual manera, al incluir la rama que recibió bevacizumab en el estudio IMpower-150 se logra obtener beneficio de OS en comparación con el tratamiento convencional (I2 = 0.0%, RR: 0.8388 (IC 95% [0.7418 - 0.9485])).

Sobrevida libre de progresión con uso de terapia combinada

En población ITT el uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia convencional demuestra beneficio en PFS (I2 = 95.1%, RR: 0.8937 IC 95% [0.8241 - 0.9692]). (Figura 7)

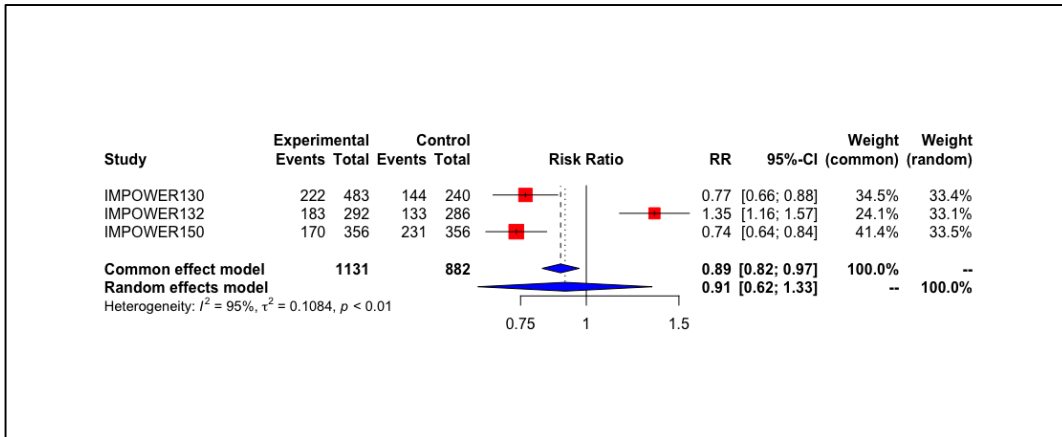


Figura 7: PFS con uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia en población ITT. Elaborado por: los autores.

En pacientes considerados como altos expresadores, PD-L1 >50%, se observa beneficio en PFS con el uso de la combinación de atezolizumab, quimioterapia convencional y bevacizumab (I2 = 0.0%, RR: 0.7534 IC 95% [0.6715 - 0.8453]) (Anexo 16)

En pacientes con expresión negativa de PD-L1, se observa beneficio en PFS con el uso de la combinación de atezolizumab, quimioterapia convencional y bevacizumab. (I2 = 85.6%, RR: 0.8184 IC 95% [0.7460 - 0.8977]) (Anexo 17)

En la tabla 4 se resumen los resultados de los estudios IMpower en NSCLC avanzado.

Tabla 4: Resumen de resultados de estudios clínicos de atezolizumab.

| Estudio | Año | Medicamento | Comparador | Estrategia | N Pacientes | OS meses | | PFS meses | |
|---|------|--|---|--|-------------|----------------------------------|------|----------------------------------|-----|
| IMpower 110 (Jassem et al., 2021a) | 2021 | Atezolizumab | Pemetrexed + Carboplatino + Cisplatino | Monoterapia alta expresión PD-L1>50% | 107/98 | 20.2 | 14.7 | 8.2 | 5 |
| | | | | | | HR: 0,69 (IC 95% 0,48 - 0,99) | | HR: 0,764 (IC 95% 0,536 - 1,087) | |
| IMpower 130 (West et al., 2019a) | 2019 | Atezolizumab + NabPaclitaxel + Carboplatino | NabPaclitaxel + Carboplatino | Monoterapia expresión PD-L1 >1% | 277/277 | 18.9 | 14.7 | 5.8 | 5.6 |
| | | | | | | HR: 0,845 (IC 95% 0,688 - 1,037) | | HR: 0,72 (IC 95% 0,60 - 0,86) | |
| | | | | CIT + quimioterapia población ITT | 483/240 | 18.1 | 13.9 | 7 | 5.5 |
| IMpower 132 (Nishio et al., 2021b) | 2021 | Atezolizumab + Pemetrexed + Cisplatino/Carboplatino | Pemetrexed + Cisplatino/Carboplatino | CIT + quimioterapia alta expresión PD-L1>50% | 88/42 | 17.3 | 16.9 | 6.4 | 4.6 |
| | | | | | | HR: 0,84 (IC 95% 0,51 - 1,39) | | HR: 0,51 (IC 95% 0,34 - 0,77) | |
| | | | | CIT + quimioterapia PD-L1 negativo | 235/121 | 15.2 | 12 | 6.2 | 4.7 |
| IMpower 150 (Socinski et al., 2021b) | 2021 | Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | CIT + quimioterapia población ITT | 292/286 | 17.5 | 13.6 | 7.6 | 5.2 |
| | | | | | | HR: 0,86 (IC 95% 0,71 - 1,06) | | HR: 0,60 (IC 95% 0,49 - 0,72) | |
| | | | | CIT + quimioterapia alta expresión PD-L1>50% | 25/20 | NR | 26.9 | 10.8 | 6.5 |
| IMpower 150 (Socinski et al., 2021b) | 2021 | Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | CIT + quimioterapia PD-L1 negativo | 88/75 | 15.9 | 10.5 | 8.5 | 4.9 |
| | | | | | | HR: 0,67 (IC 95% 0,46 - 0,96) | | HR: 0,45 (IC 95% 0,31 - 0,64) | |
| | | | | CIT + quimioterapia población ITT | 359/338 | 19.5 | 14.7 | 8.3 | 6.8 |
| IMpower 150 (Socinski et al., 2021b) | 2021 | Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | CIT + quimioterapia alta expresión PD-L1>50% | 63/65 | 23.6 | 15 | 11.1 | 6.9 |
| | | | | | | HR: 0,70 (IC 95% 0,46 - 1,08) | | HR: 0,49 (IC 95% 0,30 - 0,79) | |
| | | | | CIT + quimioterapia PD-L1 negativo | 167/163 | 16.9 | 14.1 | 8.2 | 7 |
| | | | | | | HR: 0,90 (IC 95% 0,71 - 1,14) | | HR: 0,76 (IC 95% 0,60 - 0,96) | |

Elaborado por: los autores.

Pembrolizumab

Monoterapia

Los estudios Keynote-024 y Keynote-042 analizaron el uso de pembrolizumab como monoterapia en comparación con la quimioterapia convencional basada en platinos; en el grupo de alta expresión se reportó un beneficio de OS ((I2 = 0.0%, RR: 0.8372 IC 95% [0.7742 - 0.9053]) (Figura 8)

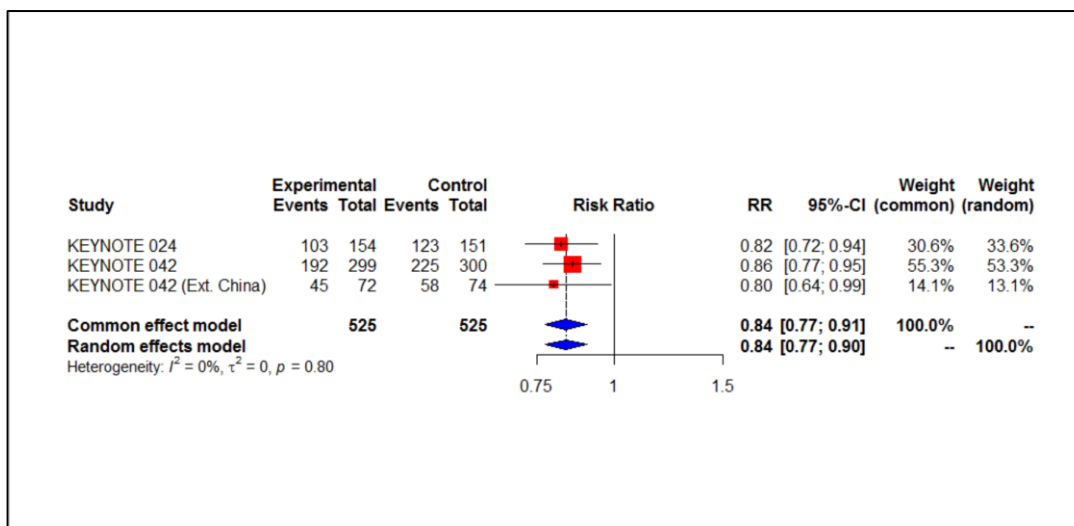


Figura 8: OS con el uso de pembrolizumab como monoterapia vs. quimioterapia en población con alta expresión de PD-L1. Elaborado por: los autores.

Con relación a la PFS en el grupo de alta expresión, los estudios Keynote-024 y Keynote-042 no se reportaron beneficio de PFS ((I2 = 32.7%, RR: 0.9316 IC 95% [0.8446; -1.0275]) (Anexo 18)

Sobrevida global con uso de terapia combinada

Los estudios Keynote-189, y Keynote-407, analizaron el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia convencional con base en dupletas de platino vs. tratamiento convencional.

En población ITT se observa beneficio en OS (I2 = 64.5%, RR: 0.7934 IC 95% [0.7347 - 0.8568]) (Figura 9)

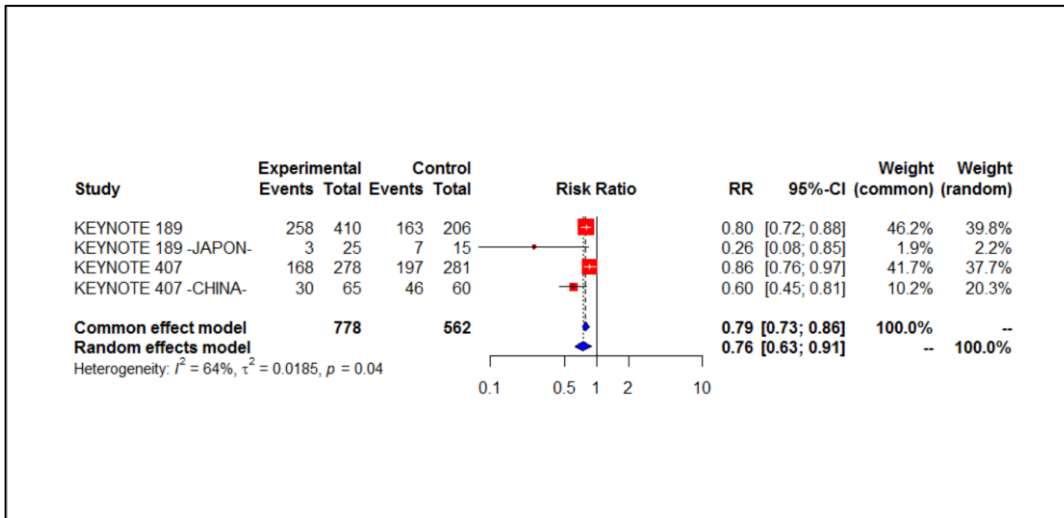


Figura 9: OS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población ITT. Elaborado por: los autores.

En pacientes altos expresadores, PD-L1>50%, se observa beneficio en OS ($I^2 = 0.0\%$, RR: 0.7595 IC 95% [0.6138 - 0.9398]) (Anexo 19)

En pacientes con expresión negativa de PD-L1, se observa beneficio en OS ($I^2 = 46.8\%$, RR: 0.8657 IC 95% [0.7699 - 0.9734]) (Anexo 20)

Sobrevida libre de progresión con uso de terapia combinada

En población ITT el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia convencional demuestra beneficio en PFS ($I^2 = 5.5\%$, RR: 0.8512 IC 95% [0.8151 - 0.8890]). (Figura 10)

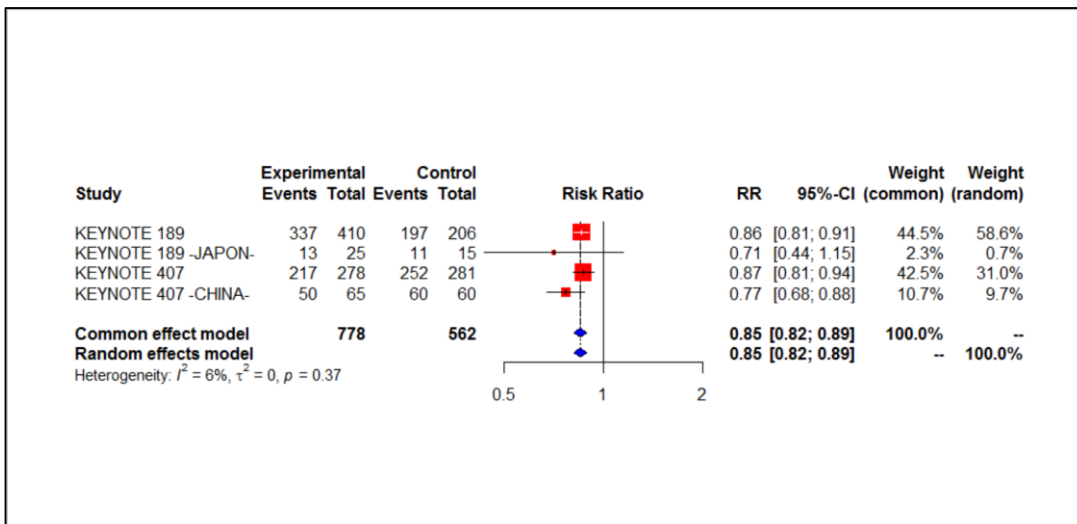


Figura 10: PFS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población ITT. Elaborado por: los autores.

En pacientes considerados como altos expresadores, PD-L1 >50%, se observa beneficio en PFS con el uso de terapia combinada (I2 = 0.0%, RR: 0.7471 IC 95% [0.6622 - 0.8429]) (Anexo 21)

En pacientes con expresión negativa de PD-L1, no se observa beneficio en PFS con el uso de terapia combinada. (I2 = 0.0%, RR: 0.9430 IC 95% [0.8804 - 1.0100]) (Anexo 22)

En la tabla 5 se resumen los resultados de los estudios Keynote en NSCLC avanzado.

Tabla 5: Resumen de resultados de estudios clínicos de pembrolizumab.

| Estudio | Año | Medicamento | Comparador | Estrategia | N Pacientes | OS meses | | PFS meses | |
|---|------|---|---|--|-------------|-------------------------------|------|-------------------------------|-----|
| Keynote 024 (Reck et al., 2019) | 2021 | Pembrolizumab | Quimioterapia en base a dupletas de platino | Expresión alta de PD-L1 >50% | 154/151 | 26.3 | 13.4 | 7.7 | 5.5 |
| | | | | | | HR: 0,62 (IC 95% 0,48 - 0,81) | | HR: 0,50 (IC 95% 0,39 - 0,65) | |
| Keynote 042 (Mok et al., 2019) | 2019 | Pembrolizumab | Quimioterapia en base a dupletas de platino | Expresión alta de PD-L1 >50% | 299/300 | 20 | 12.2 | 7.1 | 6.4 |
| | | | | Expresión de PD-L1 Mayor o igual al 1% | 637/637 | 16.7 | 12.1 | 5.4 | 6.5 |
| Keynote 042 (extensión China) (Wu et al., 2021) | 2020 | Pembrolizumab | Quimioterapia en base a dupletas de platino | Expresión alta de PD-L1 >50% | 72/74 | 24.5 | 13.8 | NR | NR |
| | | | | Expresión de PD-L1 Mayor o igual al 1% | 128/134 | 20.2 | 13.5 | NR | NR |
| Keynote 189 (Gadgeel et al., 2020) | 2021 | Pembrolizumab + quimioterapia en base a dupletas de platino | Quimioterapia en base a dupletas de platino | Población ITT | 410/206 | 22 | 10.6 | 9 | 4.9 |
| | | | | Expresión alta de PD-L1 >50% | 132/70 | 27.7 | 10.1 | 11.1 | 4.8 |
| | | | | Expresión de PD-L1 menor al 1% | 127/63 | 17.2 | 10.2 | 6.2 | 5.1 |
| | | | | HR: 0,51 (IC 95% 0,36 - 0,71) | | HR: 0,67 (IC 95% 0,49 - 0,93) | | | |
| Keynote 189 (Extensión Japón) (Horinouchi et al., 2021) | 2021 | Pembrolizumab + quimioterapia en base a dupletas de platino | Quimioterapia en base a dupletas de platino | Población ITT | 25/15 | NR | 25.9 | 16.5 | 7.1 |
| | | | | | | HR: 0,29 (IC 95% 0,07 - 1,15) | | HR: 0,62 (IC 95% 0,27 - 1,42) | |
| Keynote 407 (Cheng et al., 2021) | 2018 | Pembrolizumab + Paclitaxel/Nabpaclitaxel + Carboplatino | Quimioterapia Paclitaxel/Nabpaclitaxel + Carboplatino | Población ITT | 278/281 | 17.1 | 11.6 | 8 | 5.1 |
| | | | | Expresión alta de PD-L1 >50% | 73/73 | HR: 0,71 (IC 95% 0,58 - 0,88) | | HR: 0,57 (IC 95% 0,49 - 0,69) | |
| | | | | Expresión de PD-L1 menor al 1% | 95/99 | 15 | 9.5 | HR: 0,64 (IC 95% 0,37 - 1,10) | |
| | | | | | | HR: 0,70 (IC 95% 0,42 - 1,17) | | HR: 0,68 (IC 95% 0,47 - 0,98) | |

Elaborado por: los autores.

Impacto presupuestario

El análisis de impacto presupuestario fue estimado comparando los costos directos del escenario base (quimioterapia convencional con esquema paclitaxel, carboplatino y bevacizumab) y los escenarios de uso de atezolizumab y pembrolizumab, como monoterapia o terapia combinada, en población de altos expresadores de PD-L1 y población ITT anualmente durante un periodo de 3 años (2022 – 2024).

Para el cálculo de las dosis de los medicamentos de quimioterapia analizados se utilizó una superficie corporal de 1,73 que corresponde al promedio de pesos y tallas de hombres y mujeres, datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud. (Freire WB., Ramírez-Luzuriaga MJ., Belmont P., Mendieta MJ., Silva-Jaramillo MK., Romero N., Sáenz K., Piñeiros P., Gómez LF., 2014)

Se debe tomar en cuenta que los precios techo fijados en los medicamentos de quimioterapia tienen más de 10 años de vigencia desde que fueron establecidos por el Consejo Nacional de Fijación de Precios y en la mayoría de los casos se observa variación en los mismos, por lo que, su uso como referencia no se encuentra vigente; al momento los precios de compra reportados en el Portal de Compras Públicas tienen variaciones importantes; los resultados de costos que se presentarán a continuación corresponde a los precios obtenidos en subasta; los gráficos y tablas con precios techos de medicamentos se encuentran en el apartado de anexos.

En la tabla 6 se detallan las dosis y los intervalos de administración de las drogas de quimioterapia y anticuerpos monoclonales.

Tabla 6: Regímenes de tratamiento dosis recomendadas

| | Dosis | Esquema | Ruta | Duración |
|----------------------|-----------------------|-----------|------|--|
| Paclitaxel | 200 mg/m ² | c/21 días | IV | 6 ciclos |
| Carboplatino | AUC 6 | c/21 días | IV | 6 ciclos |
| Bevacizumab | 15 mg/kg | c/21 días | IV | Hasta progresión o toxicidad inaceptable |
| Atezolizumab | 1200 mg | c/21 días | IV | Hasta progresión o toxicidad inaceptable |
| Pembrolizumab | 200 mg | c/21 días | IV | Hasta progresión o toxicidad inaceptable |

Elaborado por: los autores

En la tabla 7 se indican los costos de los medicamentos de quimioterapia, y la dosis utilizada para los cálculos de impacto presupuestario en el modelo.

Tabla 7: Precios de medicamentos de quimioterapia y anticuerpos monoclonales para manejo de NSCLC avanzado.

| | Dosis | Frascos por ciclo | Precio Techo por unidad | Precio Subasta por unidad |
|-----------------------------|---------|-------------------|-------------------------|---------------------------|
| Paclitaxel 300 mg | 346 mg | 1 | \$650,52 | \$61,10 |
| Paclitaxel 100 mg | | 1 | \$216,84 | \$32,33 |
| Carboplatino 150 mg | 780 mg | 6 | \$40,12 | \$ 10,80 |
| Bevacizumab 400 mg | 1019 mg | 2 | \$2.192,59 | \$260,30 |
| Bevacizumab 100 mg | | 3 | \$600,38 | \$ 172,76 |
| Atezolizumab 1200 mg | 1200 mg | 1 | \$4.449,94 | \$ 3.782,45 |
| Pembrolizumab 100 mg | 200 mg | 2 | \$ 4.000,00 | \$ 3.400,00 |

Elaborado por: los autores

Con respecto al uso de CIT como monoterapia en la tabla 8 se resumen los costos de los medicamentos, los costos de administración y costos no relacionados con medicación por paciente por un año de tratamiento.

Tabla 8: Comparación de costos anuales entre las opciones de tratamiento en el escenario de uso de CIT como monoterapia.

| Componente del presupuesto | QT convencional (PCB) | Atezolizumab (monoterapia) | Pembrolizumab (monoterapia) |
|--|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Costo medicamentos | \$ 17.571,46 | \$ 60.519,18 | \$ 108.800,00 |
| Exámenes de sangre | \$ 806,37 | \$ 1.568,46 | \$ 1.568,46 |
| Estudios de imagen | \$ 4.874,17 | \$ 4.874,17 | \$ 4.874,17 |
| Insumos | \$ 749,42 | \$ 228,32 | \$ 342,24 |
| Medicamentos adicionales | \$ 83,74 | \$ 59,98 | \$ 59,98 |
| Honorarios y servicios institucionales | \$ 4.799,77 | \$ 3.917,77 | \$ 3.917,77 |
| Costo total anual de tratamiento | \$ 28.884,93 | \$ 71.167,89 | \$ 119.562,62 |
| Diferencial Costo atezolizumab vs. PCB | \$ 42.282,96 | | |
| Diferencial Costo pembrolizumab vs. PCB | \$ 90.677,69 | | |

Elaborado por: los autores

Con respecto al uso de CIT como terapia combinada, en la tabla 9 se resumen los costos de los medicamentos, los costos de administración y costos no relacionados con medicación por paciente por un año de tratamiento.

Tabla 9: Comparación de costos anuales entre las opciones de tratamiento en el escenario de uso de CIT en terapia combinada.

| Componente del presupuesto | QT convencional (PCB) | Atezolizumab (combinación) | Pembrolizumab (combinación) |
|--|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Costo medicamentos | \$17.571,46 | \$78.090,64 | \$109.749,38 |
| Exámenes de sangre | \$806,37 | \$1.568,46 | \$1.568,46 |
| Estudios de imagen | \$4.874,17 | \$4.874,17 | \$4.874,17 |
| Insumos | \$749,42 | \$717,16 | \$717,16 |
| Medicamentos adicionales | \$83,74 | \$94,26 | \$94,26 |
| Honorarios y servicios institucionales | \$4.799,77 | \$4.799,77 | \$4.547,77 |
| Costo total anual de tratamiento | \$28.884,93 | \$90.144,47 | \$121.551,20 |
| Diferencial Costo atezolizumab vs. PCB | \$61.259,54 | | |
| Diferencial Costo pembrolizumab vs. PCB | \$92.666,27 | | |

Elaborado por: los autores

Las drogas para manejo de quimioterapia e inmunoterapia representan el mayor porcentaje de los costos de tratamiento en monoterapia; 85% (\$60.519,18) en el caso de atezolizumab, 91% (\$108.519,18) en pembrolizumab y 61% (\$17.571,46) con el manejo de quimioterapia convencional. (Figura 11)

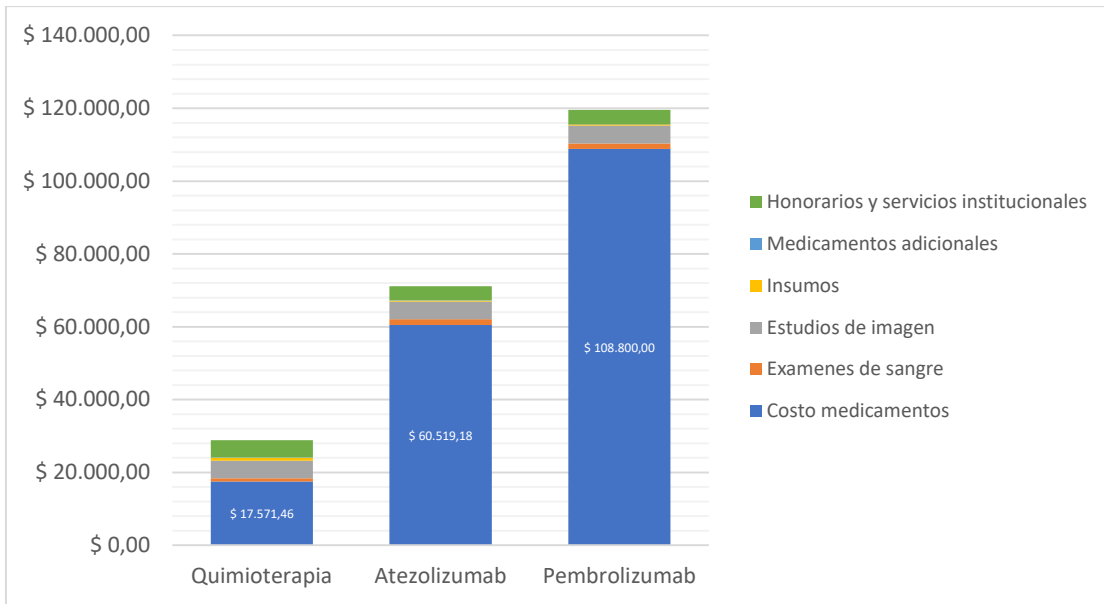


Figura 11: Componentes de costos en escenario CIT como monoterapia. Elaborado por: los autores.

Cuando se utiliza terapia combinada, las drogas para el manejo de quimioterapia (paclitaxel, carboplatino y bevacizumab) e inmunoterapia (atezolizumab o pembrolizumab) representan el mayor porcentaje de los costos de tratamiento: 87% (\$78.090,64) en el caso de atezolizumab, 90% (\$109.749,38) en pembrolizumab y 61% (17.571,46) con el manejo de quimioterapia convencional. (Figura 12)

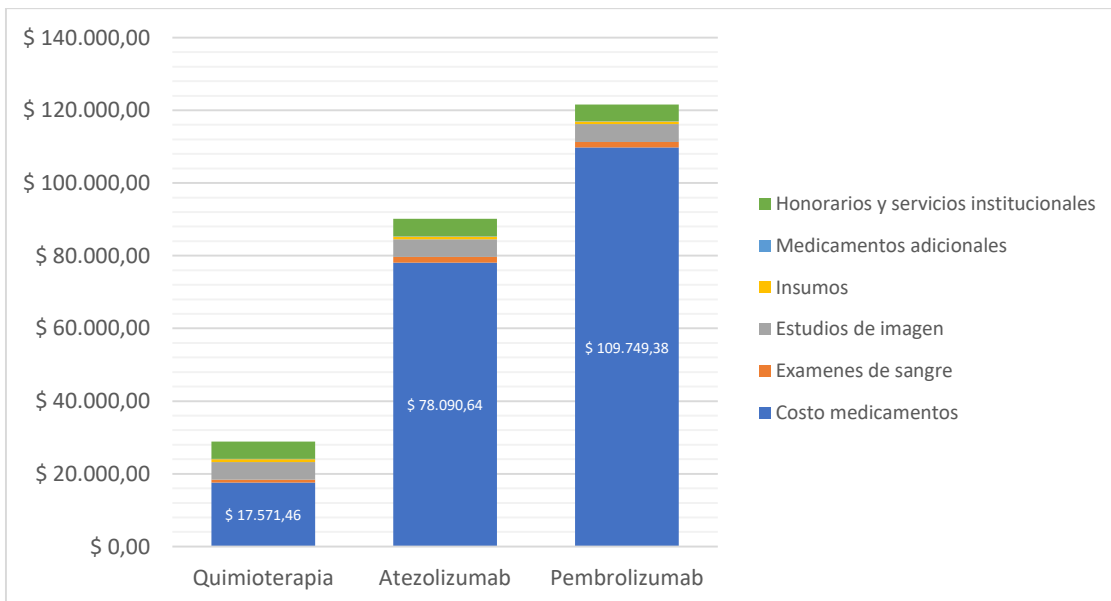


Figura 12: Componentes de costos en escenario de CIT como terapia combinada. Elaborado por: los autores.

Impacto presupuestario global.

El impacto presupuestario global para las estrategias analizadas con el uso de precios de subasta se encuentra representado en la figura 13.

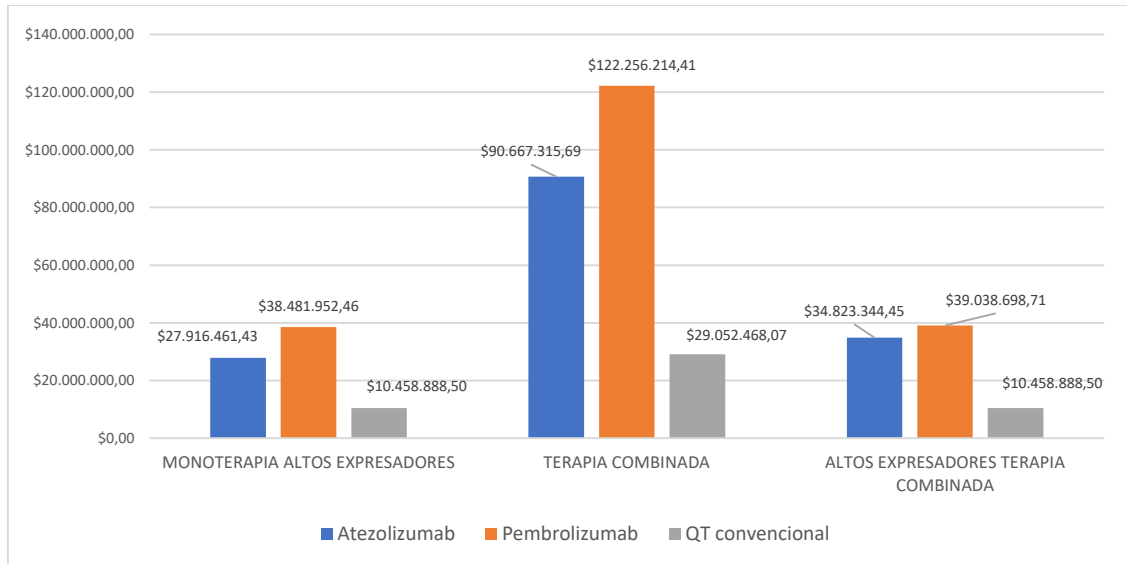


Figura 13: Impacto presupuestario a 3 años en los distintos escenarios de uso de CIT. Elaborado por: los autores.

En caso de atezolizumab estimamos que su utilización provocará un incremento de costos en el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado en \$ 17.457.572,92, \$ 61.614.847,63 y \$ 24.364.455,94, en los escenarios de uso como monoterapia en altos expresadores, terapia combinada en población ITT y como terapia combinada en población de altos expresadores respectivamente, en un periodo de 3 años, en comparación con el tratamiento convencional de quimioterapia con paclitaxel, carboplatino y bevacizumab.

En caso de pembrolizumab estimamos que su utilización provocará un incremento de costos en el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado en \$ 28.023.063,95, \$93.203.746,35 y \$ 28.579.810,20, en los escenarios de uso como monoterapia en altos expresadores, terapia combinada en población ITT y como terapia combinada en población de altos expresadores respectivamente, en un periodo de 3 años, en comparación con el tratamiento convencional de quimioterapia con paclitaxel, carboplatino y bevacizumab.

En la tabla 10 se resumen los costos por año en cada uno de los escenarios analizados.

Tabla 10: Impacto presupuestario anual para los escenarios planteados en el uso de CIT.

| | | | 2022 | 2023 | 2024 | IMPACTO TOTAL 3 AÑOS |
|---|---|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| Monoterapia | Atezolizumab | Población | 130 | 131 | 131 | \$27.916.461,43 |
| | | Costo de Intervención por año | \$71.167,89 | \$71.167,89 | \$71.167,89 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$9.279.819,41 | \$9.305.463,52 | \$9.331.178,50 | |
| | Pembrolizumab | Población | 107 | 107 | 108 | \$38.481.952,46 |
| | | Costo de Intervención por año | \$119.562,62 | \$119.562,62 | \$119.562,62 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$12.791.935,33 | \$12.827.284,92 | \$12.862.732,20 | |
| | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Población | 120 | 121 | 121 | \$10.458.888,50 |
| | | Costo de Intervención por año | \$28.884,93 | \$28.884,93 | \$28.884,93 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$3.476.679,76 | \$3.486.287,32 | \$3.495.921,42 | |
| Terapia combinada | Atezolizumab + QT | Población | 334 | 335 | 336 | \$90.667.315,69 |
| | | Costo de Intervención por año | \$90.144,47 | \$90.144,47 | \$90.144,47 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$30.139.074,67 | \$30.222.361,84 | \$30.305.879,17 | |
| | Pembrolizumab + QT | Población | 334 | 335 | 336 | \$122.256.214,41 |
| | | Costo de Intervención por año | \$121.551,20 | \$121.551,20 | \$121.551,20 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$40.639.663,23 | \$40.751.968,02 | \$40.864.583,16 | |
| | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Población | 334 | 335 | 336 | \$29.052.468,07 |
| | | Costo de Intervención por año | \$28.884,93 | \$28.884,93 | \$28.884,93 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$9.657.443,79 | \$9.684.131,44 | \$9.710.892,84 | |
| Terapia combinada solo altos expresadores | Atezolizumab + QT | Población | 130 | 131 | 131 | \$35.360.253,12 |
| | | Costo de Intervención por año | \$90.144,47 | \$90.144,47 | \$90.144,47 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$11.754.239,12 | \$11.786.721,12 | \$11.819.292,88 | |
| | Pembrolizumab + QT | Población | 107 | 107 | 108 | \$39.121.988,61 |
| | | Costo de Intervención por año | \$121.551,20 | \$121.551,20 | \$121.551,20 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$13.004.692,23 | \$13.040.629,77 | \$13.076.666,61 | |
| | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Población | 120 | 121 | 121 | \$10.458.888,50 |
| | | Costo de Intervención por año | \$28.884,93 | \$28.884,93 | \$28.884,93 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$3.476.679,76 | \$3.486.287,32 | \$3.495.921,42 | |

Elaborado por: los autores

Análisis de sensibilidad.

CIT como Monoterapia en pacientes con expresión alta de PD-L1

En los escenarios de pacientes con expresión alta de PD-L1 en el análisis de sensibilidad se observa que ninguna de las opciones analizadas de disminución de costo alcanza el precio de la terapia convencional, se requiere disminuciones del precio de atezolizumab y pembrolizumab mayores al 50% para poder acercarse al precio de la quimioterapia convencional. (Figura 14)

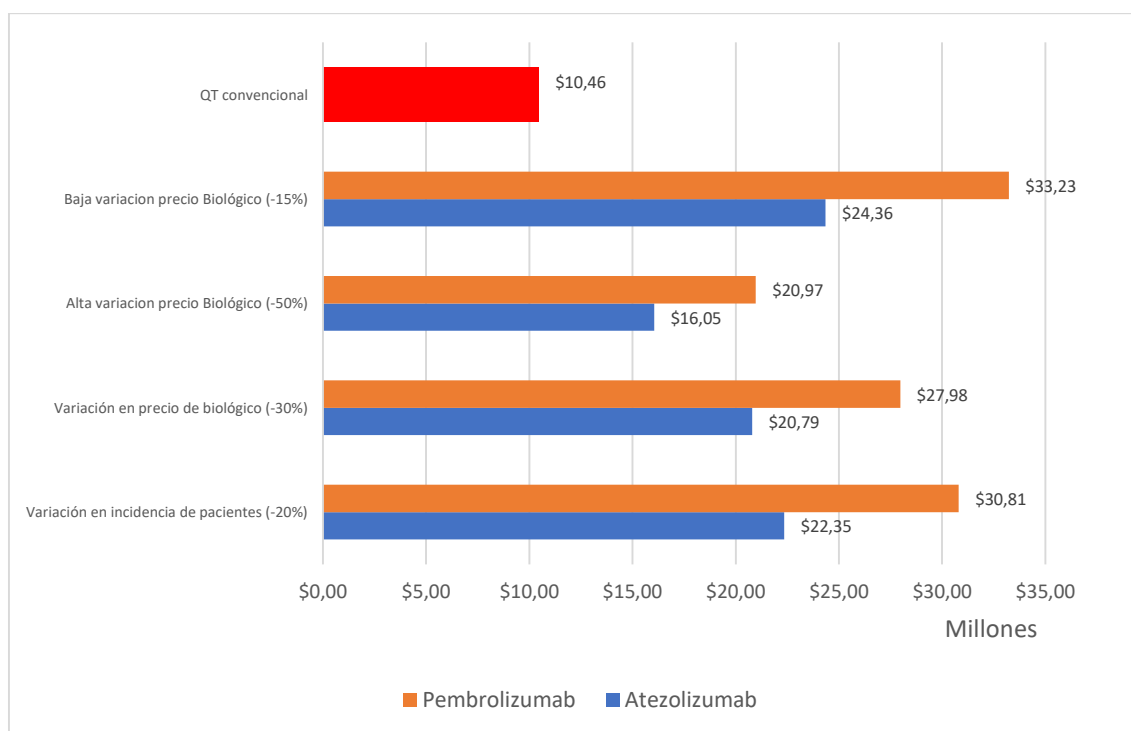


Figura 14: Análisis de sensibilidad de uso de CIT como monoterapia en pacientes con expresión alta de PD-L1. Elaborado por: los autores.

CIT como terapia combinada.

Para el análisis de sensibilidad se plantearon dos escenarios en base a las características poblacionales de expresión de PD-L1:

1. Población ITT
2. Población con expresión alta de PD-L1

En la figura 15 se detallan los escenarios planteados para pembrolizumab y atezolizumab en población ITT como terapia combinada



Figura 15: Análisis de sensibilidad de uso de CIT como terapia combinada en población ITT. Elaborado por: los autores.

En los escenarios evaluados en el análisis de sensibilidad se observa que ninguna de las opciones de disminución de costo alcanza el precio de la terapia convencional, se requiere disminuciones del precio de atezolizumab y pembrolizumab mayores al 90% para poder acercarse al precio del tratamiento actual.

En las figuras 16 se detallan los escenarios planteados para pembrolizumab y atezolizumab en población de altos expresadores de PD-L1 como terapia combinada.

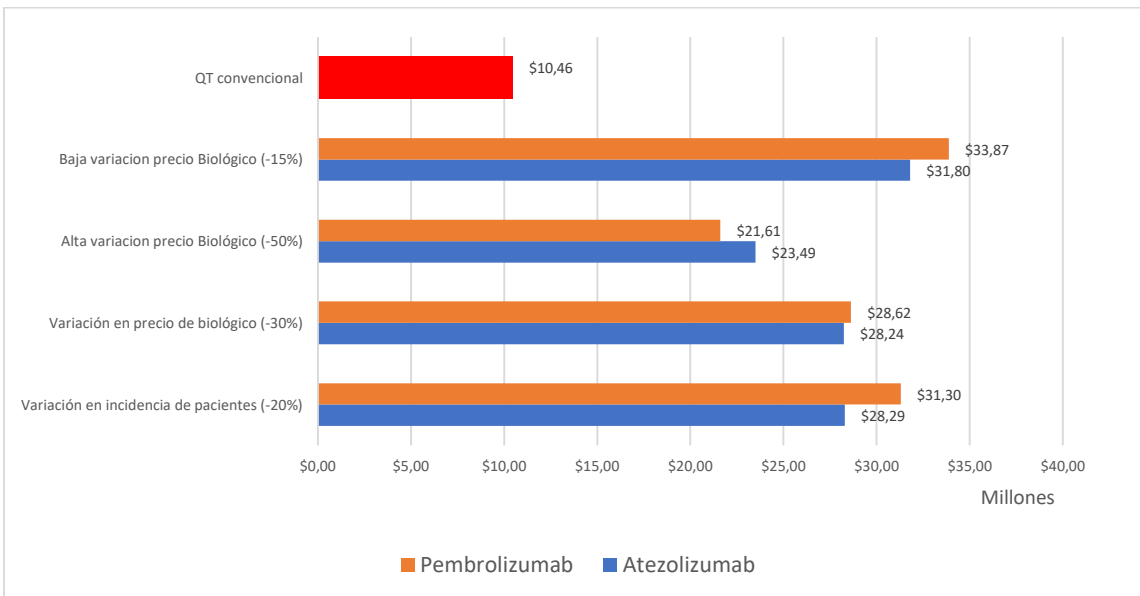


Figura 16: Análisis de sensibilidad de uso de CIT como terapia combinada en población con expresión alta de PD-L1. Elaborado por: los autores.

Al igual que en población ITT atezolizumab y pembrolizumab como terapia combinada en población con alta expresión de PD-L1 se encuentra muy por encima de todos los escenarios planteados, se requiere disminución de precios importantes para poder igualar el precio de la quimioterapia convencional.

Discusión

En Ecuador el cáncer de pulmón no se registra entre las 10 causas de mortalidad general, es una enfermedad con un número bajo de casos por año en relación con otras variedades de cáncer, pero tiene elevada mortalidad en los pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada. La detección tardía de la enfermedad, sea está, por falta de métodos válidos de tamizaje o por dificultades en el diagnóstico, provocan diagnósticos tardíos en los cuales la supervivencia de los pacientes apenas sobrepasa los 13 meses.

El uso de medicamentos de CIT ha demostrado incrementar de manera significativa la OS y PFS de los pacientes con NSCLC avanzado y no portadores de mutaciones accionables. (Reck et al., 2022) En los datos de nuestro análisis en lo referente a OS se observa una disminución del riesgo de muerte en promedio del 15% en comparación con el uso de quimioterapia convencional, estos resultados concuerdan con los reportados en varios metaanálisis que analizan el uso de CIT en comparación la terapia convencional.

En los estudios publicados por Yu Y. (2019) y Hong Z. (2020), se describe que el nivel de expresión de PD-L1 es un indicador importante de respuesta, en nuestro análisis se observa que esta disminución de riesgo de muerte está relacionada directamente con el nivel de expresión de PD-L1 observando mejores resultados de OS en los pacientes catalogados como altos expresadores y esto puede ser utilizado como una guía para la toma de decisión de cobertura de este tipo de tratamientos. (Hong, 2020; Yu et al., 2019)

Al analizar los medicamentos de CIT disponibles en el Ecuador, atezolizumab y pembrolizumab, ambos demuestran beneficio en OS y PFS, siendo pembrolizumab el medicamento que ofrece mayor incremento de OS en meses (27,7 vs. 10,1 meses) en comparación con la terapia convencional y las diferentes estrategias de manejo con atezolizumab; en el artículo presentado por Majem M. (2021), se observan mejores resultados con el uso de una estrategia de monoterapia en pacientes con expresión alta de PD-L1, en nuestro análisis, el uso de monoterapia es una opción válida de manejo en pacientes altos expresadores, a pesar de que la terapia combinada con pembrolizumab tiene resultados similares; el obviar medicamentos de quimioterapia puede disminuir la toxicidad relacionada con el tratamiento mejorando la calidad de vida los pacientes. (Majem et al., 2021) La decisión sobre en qué escenario se debe enfocar el uso de estos medicamentos debe estar basada no únicamente en la información disponible de eficacia y seguridad, sino también, en las condiciones del paciente y los perfiles de expresión de PD-L1 obtenidos en el análisis de la biopsia. (Ferrara et al., 2021)

Varios estudios han analizado el uso de medicamentos de CIT en pacientes con NSCLC para determinar si su uso puede ser considerados como costo-efectivos o costo-útiles para sistemas de salud diferentes al modelo existente en el Ecuador; el precio de estos medicamentos es

elevado y si bien incrementan de manera significativa los rangos de sobrevida, los costos aumentan de manera importante en muchos casos limitando su uso. (Bilir S et al., 2017; Giuliani & Bonetti, 2019)

En el modelo base se observa que la cobertura de atezolizumab o pembrolizumab incrementan de manera importante los costos al ser utilizados como una opción terapéutica para el manejo de la primera línea de tratamiento en pacientes con NSCLC, este incremento es constante en los 3 años de proyección del modelo con costos que pueden llegar a superar el 200%; por ejemplo, el uso de pembrolizumab como monoterapia en pacientes altos expresadores genera un impacto presupuestario de \$38.481.952,46 en comparación con \$10.458.888,50 de la quimioterapia convencional. En los posibles escenarios en los que se realice una reducción considerable en los costos de los medicamentos de CIT el impacto continúa siendo alto para el SNS ecuatoriano, pudiendo afectar la sostenibilidad de este que tiene recursos financieros limitados.

El tener un umbral de desición per cápita es importante para definir el reembolso de las tecnologías sanitarias. En la región, Colombia es el único país que ha determinado un umbral de costo efectividad per cápita y este umbral es de \$4.487,5 por años de vida perdidos evitados y \$5.180,8 por años de vida ajustados por calidad ganados. (Espinosa et al., 2022) En el caso de Ecuador en el acuerdo ministerial 002-2022 incluye el valor de costo de oportunidad para el años 2016 y corresponde en fracciones del PIB per cápita de \$4.293 con un rango inferior de \$3.282 y un rango superior de \$6.564 que se sugiere tomar como valores referenciales para la toma de decisiones. (Ministerio de Salud Pública, 2022)

El listado de medicamentos esenciales sugerido por la OMS en su última actualización del año 2021 no recomienda la inclusión de estos medicamentos, ya que el costo de los medicamentos "(...)son prohibitivos por su alto precio." a pesar de que la efectividad no está en duda; nuestros resultados coinciden con este criterio, puesto que en el análisis de sensibilidad con descuentos superiores al 50% no son suficientes para poder llegar a un posible rango de negociación entre fabricantes y la autoridad sanitaria del Ecuador. (WHO Technical Report Series, 2021)

Nuestra evaluación presenta limitaciones: en relación con el cálculo poblacional en el país no existen datos sobre el comportamiento de las mutaciones en pacientes con NSCLC, por lo que su estimación se basó en estudios internacionales. Con respecto a los costos de los medicamentos, existe una gran variación en los precios de compra de las instituciones públicas, por lo que, se utilizó el valor más bajo reportado en los procesos de adquisición del SERCOP, ya que por la legislación vigente este corresponde al precio de inicio de la siguiente compra. Otra limitación es la falta de estudios que se enfoquen en la realidad del país para tener resultados de OS y PFS en la población ecuatoriana, los datos usados corresponden a los reportados por estudios internacionales de aprobación de las drogas.

Conclusión

El NSCLC en el Ecuador presenta una alta mortalidad en los estadios avanzados a pesar de esto, las opciones de tratamiento son limitadas con una expectativa de vida baja, el uso de medicamentos de CIT incrementan de manera significativa los rangos de OS conservando la seguridad para los pacientes; la mejor opción disponible en el país es el uso de pembrolizumab, ya que logra incrementos de OS que duplican los observados con la quimioterapia convencional, sin embargo, los costos relacionados con su uso son elevados lo que limita su ingreso como parte del arsenal terapéutico para el manejo de esta enfermedad.

Referencias

- Abrams, H. R., Durbin, S., Huang, C. X., Johnson, S. F., Nayak, R. K., Zahner, G. J., & Peppercorn, J. (2021). Financial toxicity in cancer care: Origins, impact, and solutions. In *Translational Behavioral Medicine* (Vol. 11, Issue 11, pp. 2043–2054). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibab091>
- Aguiar, P., Giglio, A. del, Perry, L. A., Penny-Dimri, J., Babiker, H., Tadokoro, H., Lopes, G., & de Mello, R. A. (2018). Cost-effectiveness and budget impact of lung cancer immunotherapy in South America: Strategies to improve access. *Immunotherapy*, *10*(10), 887–897. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0183>
- American Society of Clinical Oncology. (2018). American society of clinical oncology position statement on addressing the affordability of cancer drugs. *Journal of Oncology Practice*, *14*(3), 187–192. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.027359>
- Bade, B. C., & dela Cruz, C. S. (2020). Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*, *41*(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
- Bilir S, Yim Y, Wehler B, & Munakata J. (2017). Economic impact of immunotherapy choice in the treatment of all-comer metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, *23*(3-A SUPPL.)(S29).
- Bordeleau, L., & Goodwin, P. J. (2000). Economic Issues in Lung Cancer. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *Volume 21*(Number 05), 375–384. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9400>
- Burdett, S., Burdett, S., Stephens, R., Stewart, L., Tierney, J., Auperin, A., le Chevalier, T., le Pechoux, C., Pignon, J. P., Arriagada, R., Higgins, J., Johnson, D., van Meerbeek, J., Parmar, M., Souhami, R., Bell, D., Cartei, G., Cormier, Y., Cullen, M., ... Williamson, I. (2008). Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(28), 4617–4625. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7162>
- Carrera, P. M., Kantarjian, H. M., & Blinder, V. S. (2018). The financial burden and distress of patients with cancer: Understanding and stepping-up action on the financial toxicity of cancer treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(2), 153–165. <https://doi.org/10.3322/caac.21443>
- Centro Cochrane Iberoamericano traductores. (2012). *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0*. <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*, *39*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
- Cheng, Y., Zhang, L., Hu, J., Wang, D., Hu, C., Zhou, J., Wu, L., Cao, L., Liu, J., Zhang, H., Sun, H., Wang, Z., Gao, H., Sun, Y., Li, B., Hu, X., Schwarzenberger, P., & Paz-Ares, L. (2021). Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO Clinical and Research Reports*, *2*(10), 100225. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100225>
- Collins, L. G., Haines, C., Perkel, R., & Enck, R. E. (2007). Lung cancer: Diagnosis and management. *American Family Physician*, *75*(1), 56–63.
- Cueva, P.; Yépez, J.; Tarupi, W. ; (2019). *Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015*. SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER. SOLCA QUITO REGISTRO NACIONAL DE TUMORES Av.

- Dafni, U., Tsourti, Z., Vervita, K., & Peters, S. (2019). Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer*, *134*, 127–140. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.029>
- Delbaldo, C., Michiels, S., Syz, N., Soria, J.-C., le Chevalier, T., & Pignon, J.-P. (2004). Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*, *292*(4), 470–484. <https://doi.org/10.1001/jama.292.4.470>
- Ding, H., Xin, W., Tong, Y., Sun, J., Xu, G., Ye, Z., & Rao, Y. (2020). Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. *PLoS ONE*, *15*(9 September), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238536>
- Espinosa, O., Rodríguez-Lesmes, P., Orozco, L., Ávila, D., Enríquez, H., Romano, G., & Ceballos, M. (2022). Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy and Planning*, *37*(3), 359–368. <https://doi.org/10.1093/heapol/czab146>
- European Medicines Agency (EMA). (2022a). *Human medicine European public assessment report (EPAR): Imfinzi*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2022b). *Human medicine European public assessment report (EPAR): Keytruda*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2022c). *Human medicine European public assessment report (EPAR): Libtayo*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2022d). *Human medicine European public assessment report (EPAR): Opdivo*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2022e). *Human medicine European public assessment report (EPAR): Tecentriq*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_es.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2022f). *Human medicine European public assessment report (EPAR): Yervoy*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_es.pdf
- Ferrara, R., Imbimbo, M., Malouf, R., Paget-Bailly, S., Calais, F., Marchal, C., & Westeel, V. (2021). Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2021, Issue 4). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013257.pub3>
- Freire WB., Ramírez-Luzuriaga MJ., Belmont P., Mendieta MJ., Silva-Jaramillo MK., Romero N., Sáenz K., Piñeiros P., Gómez LF., M. R. (2014). *Tomo I: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años. ENSANUT-ECU 2012*. (Primera Ed). Ministerio de Salud Pública/Instituto

- Nacional de Estadísticas y Censos.
https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf
- Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., Hui, R., Hochmair, M. J., Clingan, P., Powell, S. F., Cheng, S. Y.-S., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Garon, E. B., Novello, S., Rubio-Viqueira, B., ... Garassino, M. C. (2020). Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38(14), 1505–1517.
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>
- Giuliani, J., & Bonetti, A. (2019). Financial toxicity and non-small cell lung cancer treatment: The optimization in the choice of immune check point inhibitors. *Anticancer Research*, 39(7), 3961–3965. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13550>
- Hess, L. M., Cui, Z. L., Wu, Y., Fang, Y., Gaynor, P. J., & Oton, A. B. (2017). Current and projected patient and insurer costs for the care of patients with non-small cell lung cancer in the United States through 2040. *Journal of Medical Economics*, 20(8), 850–862. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1333961>
- Hong, Z. (2020). *Atezolizumab Plus Chemotherapy Vs Chemotherapy Alone for Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Different PD-L1-expression Levels*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-79433/v1>
- Horinouchi, H., Nogami, N., Saka, H., Nishio, M., Tokito, T., Takahashi, T., Kasahara, K., Hattori, Y., Ichihara, E., Adachi, N., Noguchi, K., Souza, F., & Kurata, T. (2021). Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer Science*, 112(8), 3255–3265. <https://doi.org/10.1111/cas.14980>
- IARC. (2012). *GLOBOCAN ECUADOR BOTH SEXES ESTIMATED CANCER INCIDENCE BY AGE* (p. 1). http://globocan.iarc.fr/old/age-specific_table_r.asp?selection=55218&title=Ecuador&sex=0&type=0&stat=0&window=1&sort=0&submit=Execute
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). (2022). *INEC Proyecciones Poblacionales*. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/>
- International Agency for Research on Cancer. (2022). *Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages*. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2020). *Estimated number of new cases in 2020, Ecuador, both sexes, all ages*. WHO. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i
- Jassem, J., de Marinis, F., Giaccone, G., Vergnenegre, A., Barrios, C. H., Morise, M., Felip, E., Oprean, C., Kim, Y. C., Andric, Z., Mocci, S., Enquist, I., Komatsubara, K., McClelland, M., Kuriki, H., Villalobos, M., Phan, S., Spigel, D. R., & Herbst, R. S. (2021a). Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive

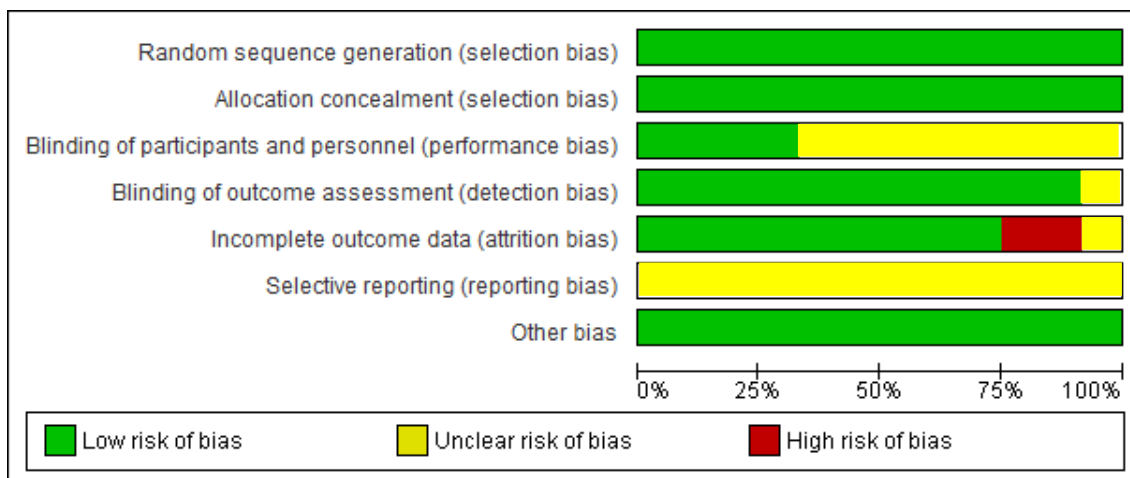
- Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(11), 1872–1882. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.019>
- Jassem, J., de Marinis, F., Giaccone, G., Vergnenegre, A., Barrios, C. H., Morise, M., Felip, E., Oprean, C., Kim, Y.-C. C., Andric, Z., Mocci, S., Enquist, I., Komatsubara, K., McClelland, M., Kuriki, H., Villalobos, M., Phan, S., Spigel, D. R., & Herbst, R. S. (2021b). Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(11), 1872–1882. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.019>
- Majem, M., Cobo, M., Isla, D., Marquez-Medina, D., Rodriguez-Abreu, D., Casal-Rubio, J., Bueno, T. M., Bernabé-Caro, R., Parente, D. P., Ruiz-Gracia, P., Arroyo, M. M., & Paz-Ares, L. (2021). Pd-(L)1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer patients with high pd-1l expression: A network meta-analysis. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10071365>
- Ministerio de Salud Pública, C. G. de D. E. en S. D. N. de E. de la S. (2022). *Metodología para la elaboración de evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias para la Red Pública Integral de Salud*.
- Acuerdo Ministerial 5187, 5 (2014). https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dn n/archivos/ac_00005187_2014%2031%20oct.pdf
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2014). *Tarifario De Prestaciones Para El Sistema Nacional De Salud*. <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dn n/archivos/TARIFARIO.pdf>
- Mok, T. S. K., Wu, Y. L., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Cho, B. C., Turna, H. Z., Castro, G., Srimuninnimit, V., Laktionov, K. K., Bondarenko, I., Kubota, K., Lubiniecki, G. M., Zhang, J., Kush, D., Lopes, G., Gomez Aubin, G., Fein, L., Kaen, D., Kowalyszyn, R., ... Pham, X. D. (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. *The Lancet*, 393(10183), 1819–1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- Nishio, M., Barlesi, F., West, H., Ball, S., Bordoni, R., Cobo, M., Longeras, P. D., Goldschmidt, J., Novello, S., Orlandi, F., Sanborn, R. E., Szalai, Z., Ursol, G., Mendus, D., Wang, L., Wen, X., McClelland, M., Hoang, T., Phan, S., & Socinski, M. A. (2021a). Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(4), 653–664. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>
- Nishio, M., Barlesi, F., West, H., Ball, S., Bordoni, R., Cobo, M., Longeras, P. D., Goldschmidt, J., Novello, S., Orlandi, F., Sanborn, R. E., Szalai, Z., Ursol, G., Mendus, D., Wang, L., Wen, X., McClelland, M., Hoang, T., Phan, S., & Socinski, M. A. (2021b). Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(4), 653–664. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>
- Pacheco, J. M., Ross Camidge, D., Doebele, R. C., & Schenk, E. (2019). A changing of the guard: Immune checkpoint inhibitors with and without chemotherapy as first line treatment for metastatic non-small cell lung cancer. In *Frontiers in Oncology*

- (Vol. 9, Issue MAR). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00195>
- Prasad, V., Wang, R., Afifi, S. H., & Mailankody, S. (2017). The Rising Price of Cancer Drugs—A New Old Problem? *JAMA Oncology*, *3*(2), 277.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4275>
- Rajeswaran, A., Trojan, A., Burnand, B., & Giannelli, M. (2008). Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomi. *Lung Cancer*, *59*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.07.012>
- Reck, M., Remon, J., & Hellmann, M. D. (2022). First-Line Immunotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(6), 586–597.
<https://doi.org/10.1200/JCO.21.01497>
- Reck, M., Rodríguez–Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csósz, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O’Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Vandormael, K., Riccio, A., Yang, J., Pietanza, M. C., & Brahmer, J. R. (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*, *37*(7), 537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>
- Ribas, A. (2012). Tumor immunotherapy directed at PD-1. *The New England Journal of Medicine*, *366*(26), 2517–2519. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1205943>
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, *359*(6382), 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
- Riley, R. S., June, C. H., Langer, R., & Mitchell, M. J. (2019). Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, *18*(3), 175–196.
<https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z>
- Secretaría Técnica de Fijación de Precios de Medicamentos. (2021). *Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de Uso y Consumo Humano*. <https://www.salud.gob.ec/consejo-nacional-de-fijacion-y-revision-de-precios-de-medicamentos/>
- Socinski, M. A., Nishio, M., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., Rodríguez-Abreu, D., Moro-Sibilot, D., Thomas, C. A., Barlesi, F., Finley, G., Kong, S., Lee, A., Coleman, S., Zou, W., McClelland, M., Shankar, G., & Reck, M. (2021a). IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, *16*(11), 1909–1924.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
- Socinski, M. A., Nishio, M., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., Rodríguez-Abreu, D., Moro-Sibilot, D., Thomas, C. A., Barlesi, F., Finley, G., Kong, S., Lee, A., Coleman, S., Zou, W., McClelland, M., Shankar, G., & Reck, M. (2021b). IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, *16*(11), 1909–1924.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
- U.S. Department of Health and Human Services. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. <https://www.meddra.org/>
- Vergnenegre, A., & Chouaid, C. (2021). Economic analyses of immune-checkpoint inhibitors to treat lung cancer. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *21*(3), 365–371. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1863790>

- Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. In *JSS Journal of Statistical Software* (Vol. 36). <http://www.jstatsoft.org/>
- West, H., McCleod, M., Hussein, M., Morabito, A., Rittmeyer, A., Conter, H. J., Kopp, H.-G., Daniel, D., McCune, S., Mekhail, T., Zer, A., Reinmuth, N., Sadiq, A., Sandler, A., Lin, W., Ochi Lohmann, T., Archer, V., Wang, L., Kowanetz, M., & Cappuzzo, F. (2019a). Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(7), 924–937. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
- West, H., McCleod, M., Hussein, M., Morabito, A., Rittmeyer, A., Conter, H. J., Kopp, H.-G. G., Daniel, D., McCune, S., Mekhail, T., Zer, A., Reinmuth, N., Sadiq, A., Sandler, A., Lin, W., Ochi Lohmann, T., Archer, V., Wang, L., Kowanetz, M., & Cappuzzo, F. (2019b). Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(7), 924–937. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
- WHO Technical Report Series. (2021). *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22nd WHO Model List of Essential Medicines and the 8th WHO Model List of Essential Medicines for Children)*. <http://apps.who.int/bookorders>
- Wu, Y.-L., Zhang, L., Fan, Y., Zhou, J., Zhang, L., Zhou, Q., Li, W., Hu, C., Chen, G., Zhang, X., Zhou, C., Dang, T., Sadowski, S., Kush, D. A., Zhou, Y., Li, B., & Mok, T. (2021). Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *International Journal of Cancer*, 148(9), 2313–2320. <https://doi.org/10.1002/ijc.33399>
- Yang, Y. (2015). Cancer immunotherapy : harnessing the immune system to battle cancer Find the latest version : Cancer immunotherapy : harnessing the immune system to battle cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 125(9), 3335–3337. <https://doi.org/10.1172/JCI83871>
- Yu, Y., Zeng, D., Ou, Q., Liu, S., Li, A., Chen, Y., Lin, D., Gao, Q., Zhou, H., Liao, W., & Yao, H. (2019). Association of Survival and Immune-Related Biomarkers with Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient-Level Analysis. *JAMA Network Open*, 2(7). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6879>

ANEXOS

Anexo 1: Riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos



Anexo 2: Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| CHECKMATE 227 | + | + | ○ | + | + | ○ | + |
| CHECKMATE 9LA | + | + | ○ | + | ○ | ○ | + |
| EMPOWER-Lung 1 | + | + | ○ | + | - | ○ | + |
| IMPOWER 110 | + | + | ○ | + | + | ○ | + |
| IMPOWER 130 | + | + | ○ | + | + | ○ | + |
| IMPOWER 132 | + | + | + | + | + | ○ | + |
| IMPOWER 150 | + | + | ○ | + | + | ○ | + |
| KEYNOTE 024 | + | + | ○ | + | + | ○ | + |
| KEYNOTE 042 | + | + | ○ | + | + | ○ | + |
| KEYNOTE 189 | + | + | + | + | + | ○ | + |
| KEYNOTE 407 | + | + | + | + | + | ○ | + |
| ORIENT 11 | + | + | + | ○ | - | ○ | + |

Anexo 3: Descripción de la tecnología Atezolizumab

| Nombre genérico de la tecnología | Atezolizumab |
|---|--|
| Código ATC | L01FF05 L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates L01FF PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors |
| Nombres comerciales de la tecnología | Tecentriq® |
| Fabricante de la tecnología | ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Alemania F. Hoffmann–La Roche, Basel, Switzerland |
| Forma farmacéutica | Concentrado para solución para perfusión. Líquido transparente, de incoloro a ligeramente amarillento. |
| Presentación de la tecnología | Caja x 1 vial con 20 ml de concentrado para solución para infusión + prospecto Caja x 1 vial con 20 ml de concentrado para solución para infusión + prospecto Caja x 1 vial con 14 ml de concentrado para solución para infusión + prospecto |
| Mecanismo de acción de la tecnología | "Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), Fc modificado, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD- L2/PD-1." (European Medicines Agency (EMA), 2022e) |
| Beneficio propuesto o exigido del uso de la tecnología en relación con sus comparadores | En pacientes con NSCLC avanzado incremento en rangos de OS, PFS y ORR. |
| Fase de desarrollo de la tecnología | Utilización |
| Registro sanitario de la tecnología en Ecuador | 125-MBE-0318 203-MBE-0621 |
| Indicaciones Para Las Que Se Encuentra Aprobada La Tecnología en el Ecuador | Cáncer de pulmón no microcítico Cáncer de pulmón microcítico Cáncer de mama triple negativo Carcinoma hepatocelular Carcinoma urotelial |
| Precio de la tecnología | \$ 222,4970 por concentración de 60 mg/ml (STFP) |
| Forma de financiamiento de la tecnología en caso de que aplique | No consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 10ma Edición. |
| Quien utiliza la tecnología. | Pacientes con NSCLC avanzado sin mutaciones accionables |
| Nivel de atención del sistema de salud en el que puede ser utilizado. | Se debe iniciar y supervisar por médicos experimentados en el tratamiento del cáncer. Tercer y cuarto nivel de atención |
| Materiales, equipamiento, entrenamiento y personal necesario para el uso de la tecnología | No requiere equipamiento adicional para manejo de esta tecnología en hospitales de tercer y cuarto nivel que cuentan con servicio de oncología y quimioterapia ambulatoria. |
| Necesidad de algún tipo especial de sistema de registro o vigilancia de su uso | Conservar en nevera (entre 2°C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. |
| Información necesaria para el prescriptor | Medicamento Biológico |

Anexo 4: Descripción de la tecnología Pembrolizumab

| Nombre genérico de la tecnología | Pembrolizumab |
|---|--|
| Código ATC | L01FF02 L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates L01FF PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors |
| Nombres comerciales de la tecnología | Keytruda® |
| Fabricante de la tecnología | PRODUCTO TERMINADO: MSD IRELAND (CARLOW). PRINCIPIO ACTIVO: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH CO. KG. |
| Presentación de la tecnología | Caja x 1 vial x 4 mL (25 mg/mL) + prospecto. |
| Forma farmacéutica | Solución para perfusión, solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas visibles. |
| Mecanismo de acción de la tecnología | "KEYTRUDA" es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. KEYTRUDA potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral" (European Medicines Agency (EMA), 2022b) |
| Beneficio propuesto o exigido del uso de la tecnología en relación con sus comparadores | En pacientes con NSCLC avanzado incremento en rangos de OS, PFS y ORR. |
| Fase de desarrollo de la tecnología | Utilización |
| Registro sanitario de la tecnología en Ecuador | 127-MBE-0618 |
| Indicaciones Para Las Que Se Encuentra Aprobada La Tecnología en el Ecuador | Melanoma Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) Carcinoma urotelial Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) Carcinoma de células renales (CCR) Cáncer colorrectal Carcinoma de esófago Cáncer de mama triple negativo (CMTN) Cáncer de endometrio (CE) |
| Precio de la tecnología | \$ 1.000,00 concentración de 25 mg/ ml (STPF) |
| Forma de financiamiento de la tecnología en caso de que aplique | No consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 10ma Edición. |
| Quien utiliza la tecnología. | Pacientes con: NSCLC avanzado sin mutaciones accionables |
| Nivel de atención del sistema de salud en el que puede ser utilizado. | El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer. Tercer y cuarto nivel de atención |
| Materiales, equipamiento, entrenamiento y personal necesario para el uso de la tecnología | No requiere equipamiento adicional para manejo de esta tecnología en hospitales de tercer y cuarto nivel que cuentan con servicio de oncología y quimioterapia ambulatoria. |
| Necesidad de algún tipo especial de sistema de registro o vigilancia de su uso | Conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C. |
| Información necesaria para el prescriptor | Medicamento Biológico |

Anexo 5: Descripción de la tecnología Nivolumab

| Nombre genérico de la tecnología | Nivolumab |
|---|---|
| Código ATC | L01FF01 L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates L01FF PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors |
| Nombres comerciales de la tecnología | Opdivo ® |
| Fabricante de la tecnología | Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG |
| Forma farmacéutica | Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Líquido, de incoloro a amarillo pálido, de transparente a opalescente que puede contener algunas (pocas) partículas. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 340 mOsm/kg. |
| Presentación de la tecnología | 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión. |
| Mecanismo de acción de la tecnología | “Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.” (European Medicines Agency (EMA), 2022d) |
| Beneficio propuesto o exigido del uso de la tecnología en relación con sus comparadores | En pacientes con NSCLC avanzado incremento en rangos de OS, PFS y ORR. |
| Fase de desarrollo de la tecnología | Utilización |
| Registro sanitario de la tecnología en Ecuador | No dispone de Registro Sanitario en Ecuador Registro Sanitario de Colombia: INVIMA 2016M-0017495 Registro Sanitario México: 292M2016 SSA |
| Indicaciones para las que se encuentra aprobada la tecnología | Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) Melanoma Tratamiento adyuvante del melanoma Mesotelioma pleural maligno (MPM) Carcinoma de células renales (CCR) Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) Carcinoma urotelial Cáncer colorrectal (CRC) con Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica (CE o CUGE) Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) o de esófago |
| Precio de la tecnología | México: 100 mg / 10 ml Solución inyectable Caja C/ 1 frasco ampula \$41,180.00 convertidos a USD 2017.65 Colombia: Solución Inyectable 100 mg Caja Con Vial Con 10 mL Rx3 Rx4 Rx1 \$5.947.160 convertidos a USD 1517.28 |

| | |
|---|---|
| Forma de financiamiento de la tecnología en caso de que aplique | No Aplica |
| Quien utiliza la tecnología. | Pacientes con: NSCLC avanzado sin mutaciones accionables |
| Nivel de atención del sistema de salud en el que puede ser utilizado. | Tercer y cuarto nivel de atención |
| Materiales, equipamiento, entrenamiento y personal necesario para el uso de la tecnología | No requiere equipamiento adicional para manejo de esta tecnología en hospitales de tercer y cuarto nivel que cuentan con servicio de oncología y quimioterapia ambulatoria. |
| Necesidad de algún tipo especial de sistema de registro o vigilancia de su uso | En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros. OPDIVO no se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. El vial sin abrir puede almacenarse a temperatura ambiente no superior a 25 ° C sin proteger de la luz hasta 48 horas. |
| Información necesaria para el prescriptor | Medicamento Biológico |

Anexo 6: Descripción de la tecnología Ipilimumab

| Nombre genérico de la tecnología | Ipilimumab |
|---|---|
| Código ATC | L01FX04 L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates L01FX Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates |
| Nombres comerciales de la tecnología | Yervoy® |
| Fabricante de la tecnología | Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG |
| Forma farmacéutica | Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a ligeramente opalescente, que podría contener algunas (pocas) partículas y tiene un pH de 7,0 y una osmolalidad de 260-300 mOsm/kg. |
| Presentación de la tecnología | 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión |
| Mecanismo de acción de la tecnología | “El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Ipilimumab es un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, que bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune antitumoral. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.” (European Medicines Agency (EMA), 2022f) |
| Beneficio propuesto o exigido del uso de la tecnología en relación con sus comparadores | En pacientes con NSCLC avanzado incremento en rangos de OS, PFS y ORR. |
| Fase de desarrollo de la tecnología | Utilización |
| Registro sanitario de la tecnología en Ecuador | No dispone de Registro Sanitario en Ecuador Registro Sanitario Colombia: INVIMA 2018M-0013139-R Registro Sanitario México: 113501EL870001 |
| Indicaciones para las que se encuentra aprobada la tecnología | Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) Melanoma Carcinoma de células renales (CCR) Cáncer colorrectal (CRC) Mesotelioma pleural maligno (MPM) |
| Precio de la tecnología | Colombia: Yervoy 50 mg / 10 mL Caja Con 1 Vial Rx3 Rx4 Rx1 \$18.315.465 convertido a USD 4668.99 México: Yervoy 50 mg Caja Con Frasco Ampolla De 10 mL - RX3 \$81,248.00 convertido a USD 3955.10 |
| Forma de financiamiento de la tecnología en caso de que aplique | No aplica |
| Quien utiliza la tecnología. | Pacientes con NSCLC avanzado sin mutaciones accionables |
| Nivel de atención del sistema de salud en el que puede ser utilizado. | El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer. Tercer y cuarto nivel de atención |
| Materiales, equipamiento, entrenamiento y personal necesario para el uso de la tecnología | No requiere equipamiento adicional para manejo de esta tecnología en hospitales de tercer y cuarto nivel que cuentan con servicio de oncología y quimioterapia ambulatoria. |
| Necesidad de algún tipo especial de sistema de registro o vigilancia de su uso | Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. |
| Información necesaria para el prescriptor | Medicamento Biológico |

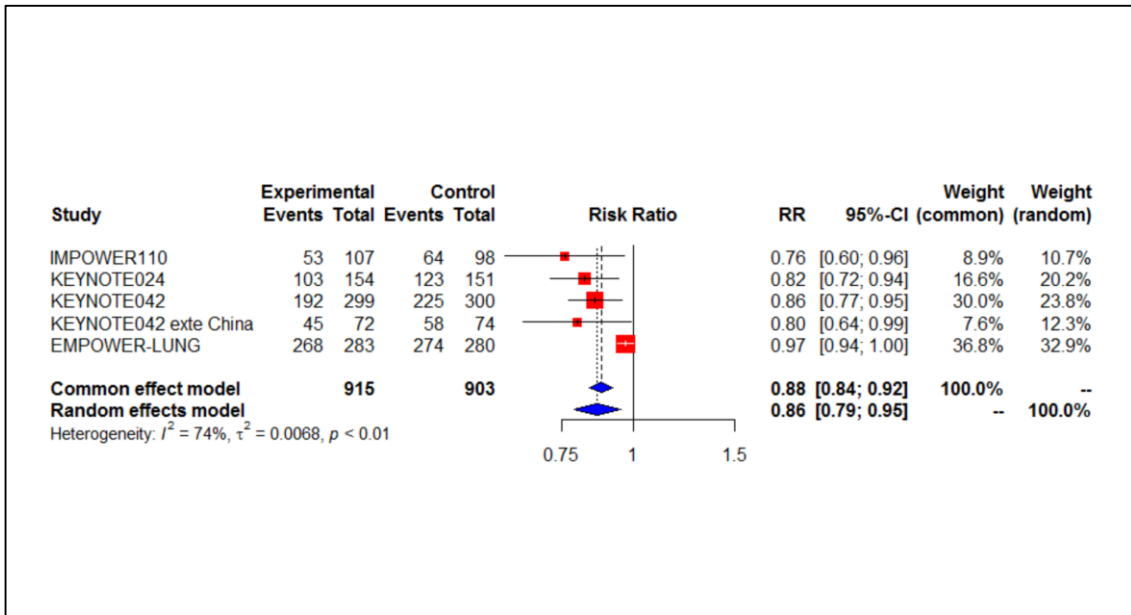
Anexo 7: Descripción de la tecnología Durvalumab

| Nombre genérico de la tecnología | Durvalumab |
|---|---|
| Código ATC | L01FF03 L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates L01FX Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates |
| Nombres comerciales de la tecnología | Imfinzi ® |
| Fabricante de la tecnología | AstraZeneca AB, Suecia |
| Forma farmacéutica | Solución de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, sin partículas visibles. La solución tiene un pH aproximado de 6,0 y una osmolaridad de unos 400 mOsm/kg, aproximadamente |
| Presentación de la tecnología | IMFINZI 120MG/2.4ML SOL. INJ. IMFINZI 500MG/10ML SOL. INJ. |
| Mecanismo de acción de la tecnología | “La expresión del ligando-1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1) es una respuesta inmunitaria adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por parte del sistema inmunitario. PD-L1 puede ser inducido por señales inflamatorias (p. ej., IFN-gamma) y puede ser expresado tanto en células tumorales como en células inmunitarias asociadas al tumor en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea el funcionamiento y la activación de las células- T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica y la proliferación de las células-T, así como la producción de citocinas.” (European Medicines Agency (EMA), 2022a) |
| Beneficio propuesto o exigido del uso de la tecnología en relación con sus comparadores | En pacientes con NSCLC avanzado incremento en rangos de OS, PFS y ORR. |
| Fase de desarrollo de la tecnología | Utilización |
| Registro sanitario de la tecnología en Ecuador | No tiene registro Sanitario en Ecuador Registro Sanitario México: 226M2019 SSA Registro Sanitario Chile: B-2839/20 y B-2838/20 |
| Indicaciones para las que se encuentra aprobada la tecnología | Carcinoma pulmonar no microcítico Carcinoma cutáneo de células escamosas Carcinoma basocelular |
| Precio de la tecnología | IMFINZI 120MG/2.4ML SOL. INJ. \$ 501,922 IMFINZI 500MG/10ML SOL. INJ. \$ 5,809,435 |
| Forma de financiamiento de la tecnología en caso de que aplique | No aplica |
| Quien utiliza la tecnología. | Pacientes con NSCLC avanzado sin mutaciones accionables |
| Nivel de atención del sistema de salud en el que puede ser utilizado. | El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer. Tercer y cuarto nivel de atención |
| Materiales, equipamiento, entrenamiento y personal necesario para el uso de la tecnología | No requiere equipamiento adicional para manejo de esta tecnología en hospitales de tercer y cuarto nivel que cuentan con servicio de oncología y quimioterapia ambulatoria. |
| Necesidad de algún tipo especial de sistema de registro o vigilancia de su uso | Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. |
| Información necesaria para el prescriptor | Medicamento Biológico |

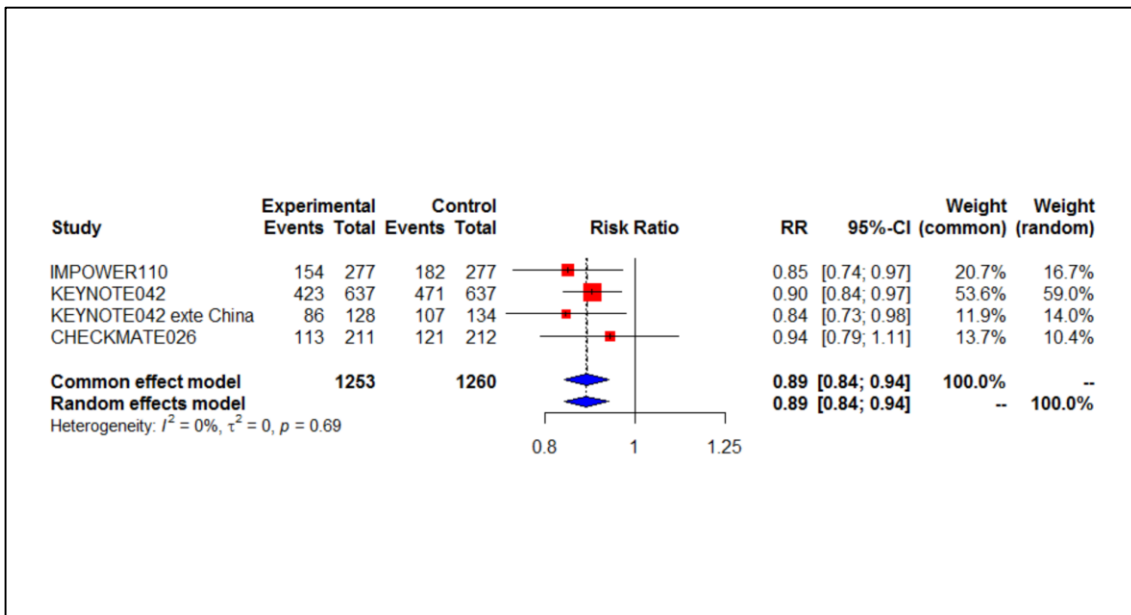
Anexo 8: Descripción de la tecnología Cemiplimab

| Nombre genérico de la tecnología | Cemiplimab |
|---|---|
| Código ATC | L01FF06 L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates L01FX Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates |
| Nombres comerciales de la tecnología | Libtayo ® |
| Fabricante de la tecnología | Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) |
| Presentación de la tecnología | LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión. |
| Forma farmacéutica | Solución de clara a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido con un pH de 6,0 y osmolalidad entre 300 y 360 mmol/kg. La solución puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas, en un vial para un solo uso. |
| Mecanismo de acción de la tecnología | "Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PDL1 y PD-L2. El compromiso de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan mediante células presentadoras de antígeno y pueden expresarse mediante células tumorales y/u otras células en el microentorno del tumor, da como resultado la inhibición de la función de las células T como la proliferación, secreción de citocinas y actividad citotóxica. Cemiplimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2." (European Medicines Agency (EMA), 2022c) |
| Beneficio propuesto o exigido del uso de la tecnología en relación con sus comparadores | En pacientes con NSCLC avanzado incremento en rangos de OS, PFS y ORR. |
| Fase de desarrollo de la tecnología | Utilización Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. |
| Registro sanitario de la tecnología en Ecuador | No dispone Registro Sanitario en Ecuador Registro Sanitario Brasil: 1832603030011 autorización EMA: EMA/254631/2019A |
| Indicaciones para las que se encuentra aprobada la tecnología | Carcinoma pulmonar no microcítico Carcinoma basocelular Carcinoma cutáneo de células escamosas |
| Precio de la tecnología | Brasil: 1 frasco de 350 mg/7 mL \$ 46.245,90 convertidos a USD 8808.91 Europa: 1 frasco de 350 mg/7 mL €8,328.00 convertidos a USD 9496.83 |
| Forma de financiamiento de la tecnología en caso de que aplique | No aplica |
| Quien utiliza la tecnología. | Pacientes con NSCLC avanzado sin mutaciones accionables |
| Nivel de atención del sistema de salud en el que puede ser utilizado. | El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer. Tercer y cuarto nivel de atención |
| Materiales, equipamiento, entrenamiento y personal necesario para el uso de la tecnología | No requiere equipamiento adicional para manejo de esta tecnología en hospitales de tercer y cuarto nivel que cuentan con servicio de oncología y quimioterapia ambulatoria. |
| Necesidad de algún tipo especial de sistema de registro o vigilancia de su uso | Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. |
| Información necesaria para el prescriptor | Medicamento Biológico |

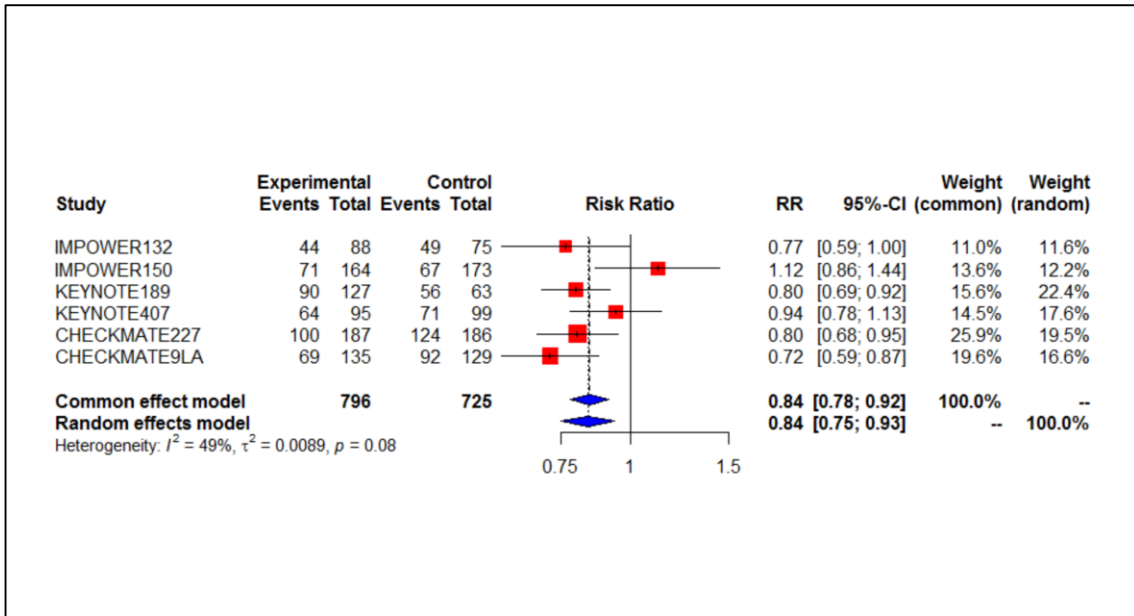
Anexo 9: CIT como monoterapia en población definida como altos expresadores. Elaborado por: los autores.



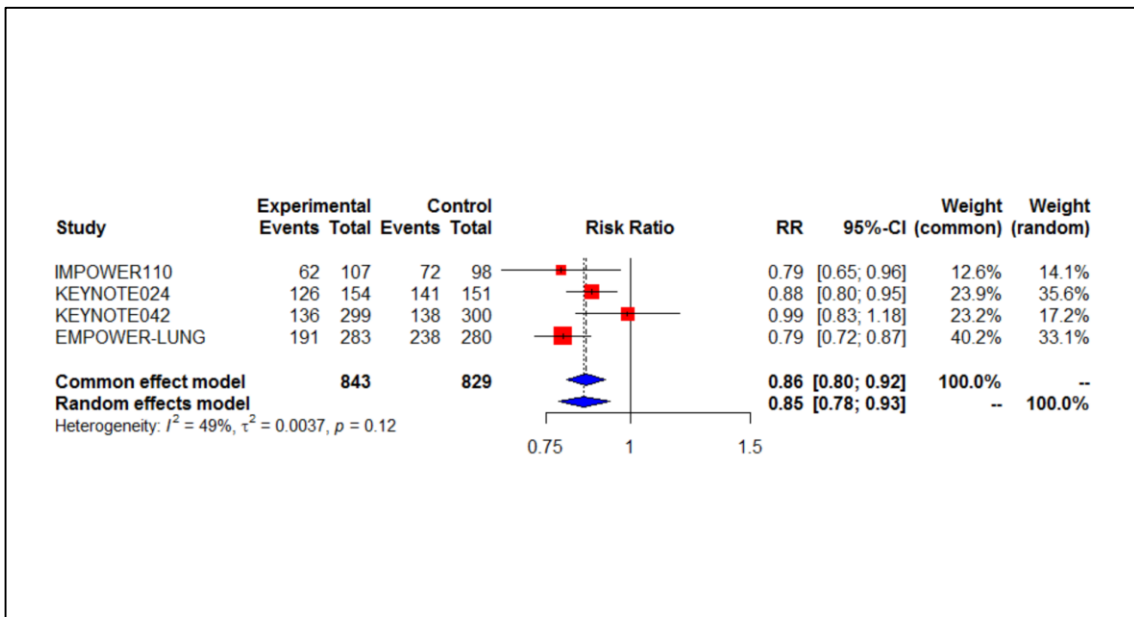
Anexo 10: CIT como monoterapia en población con expresión mayor al 1% de PD-L1. Elaborado por: los autores.



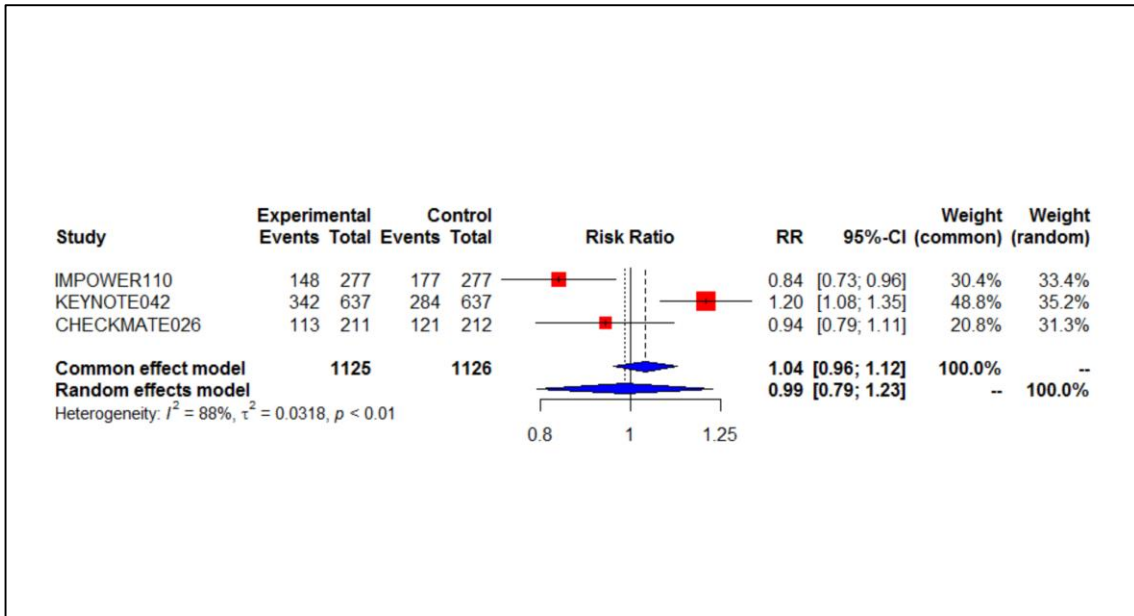
Anexo 11: CIT en combinación con quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1. Elaborado por: los autores.



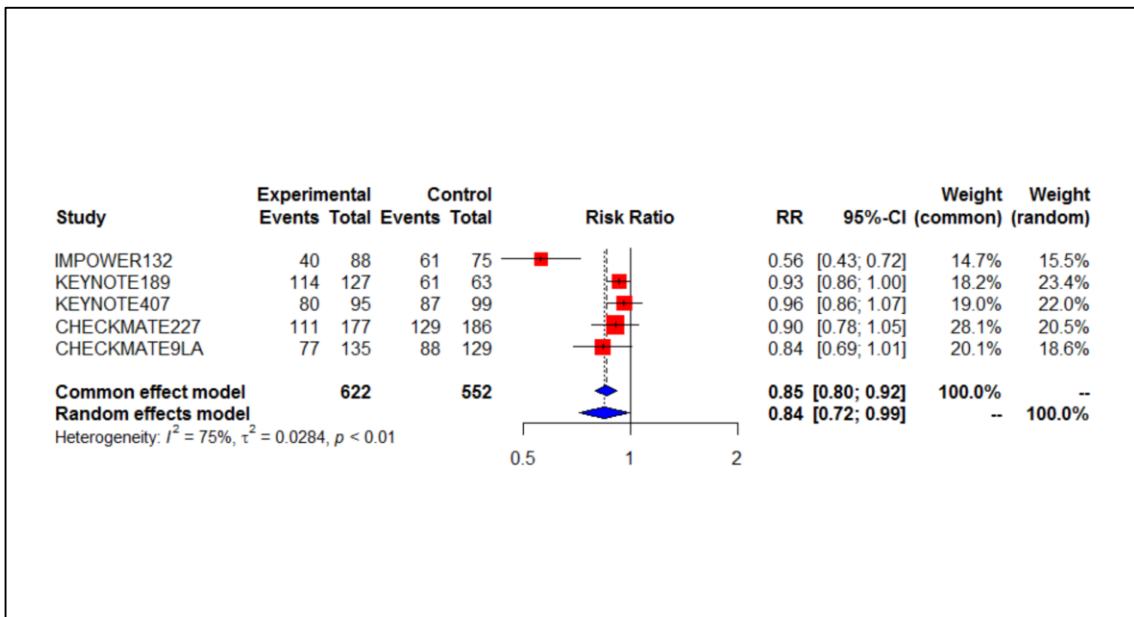
Anexo 12: CIT en combinación con quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1. Elaborado por: los autores.



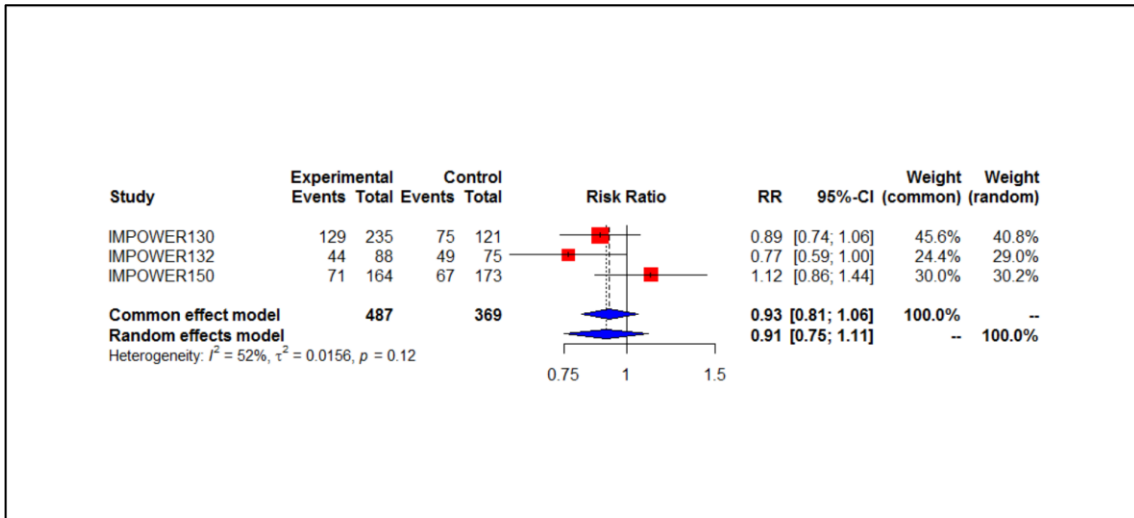
Anexo 13: PFS uso de CIT como monoterapia en población con expresión mayor al 1% de PD-L1. Elaborado por: los autores



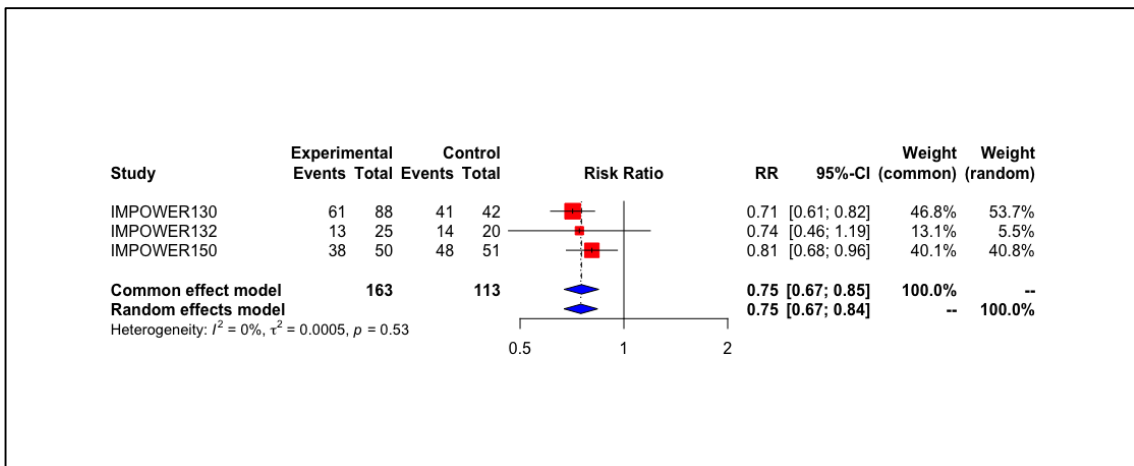
Anexo 14: PFS con uso de CIT en combinación con quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1. Elaborado por: los autores.



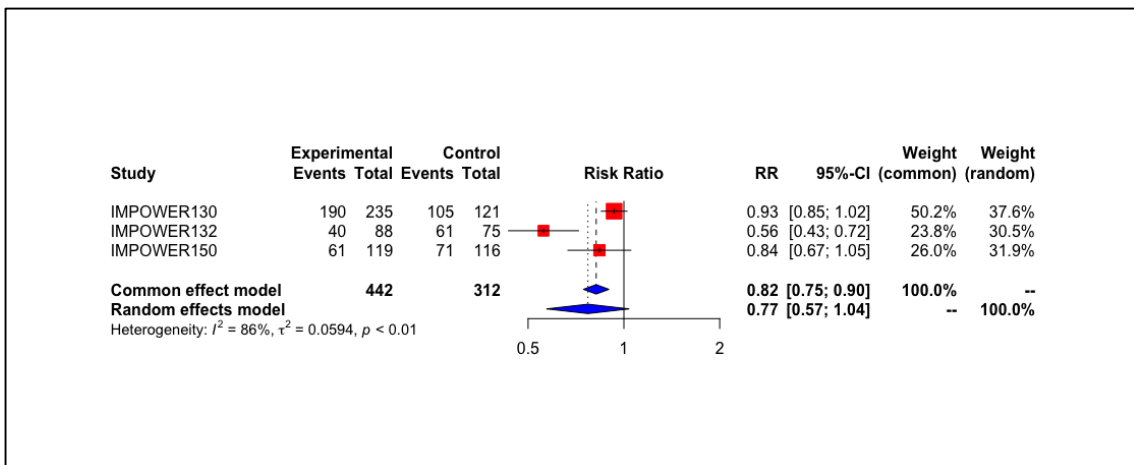
Anexo 15: OS con uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1. Elaborado por: los autores.



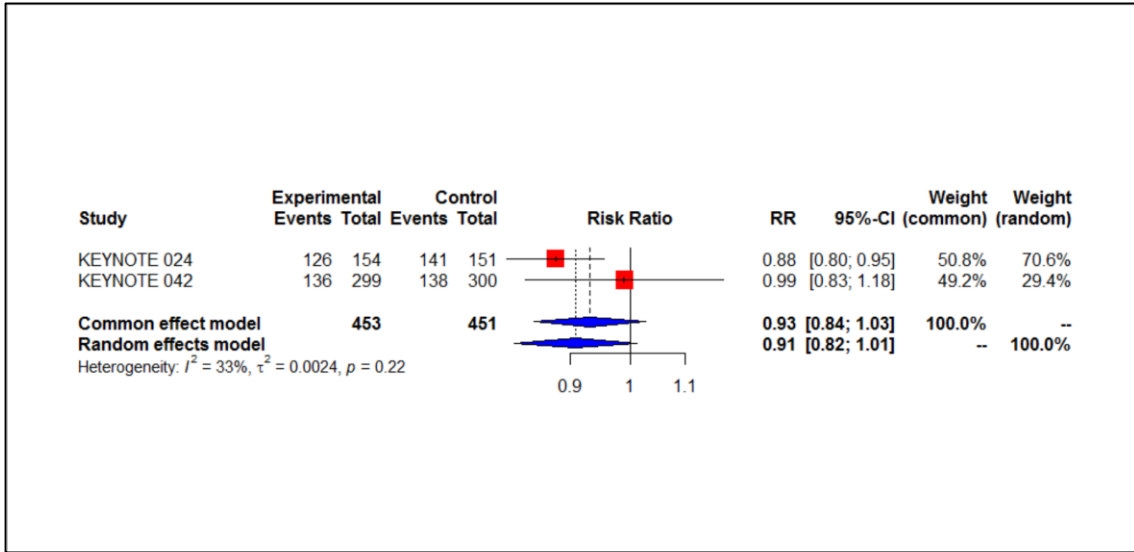
Anexo 16: PFS con uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia y bevacizumab en población con expresión alta de PD-L1. Elaborado por: los autores.



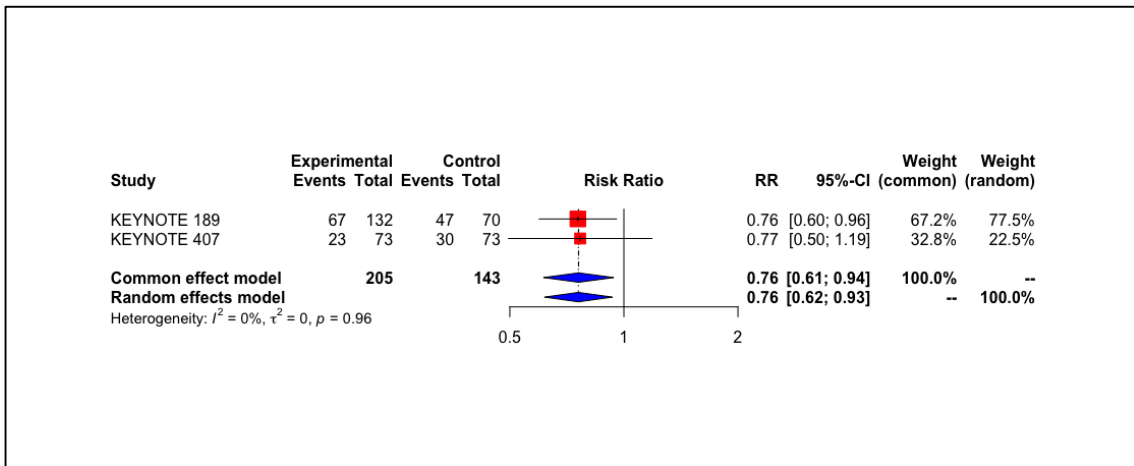
Anexo 17: PFS con uso de atezolizumab en combinación con quimioterapia y bevacizumab en población con expresión negativa de PD-L1. Elaborado por: los autores



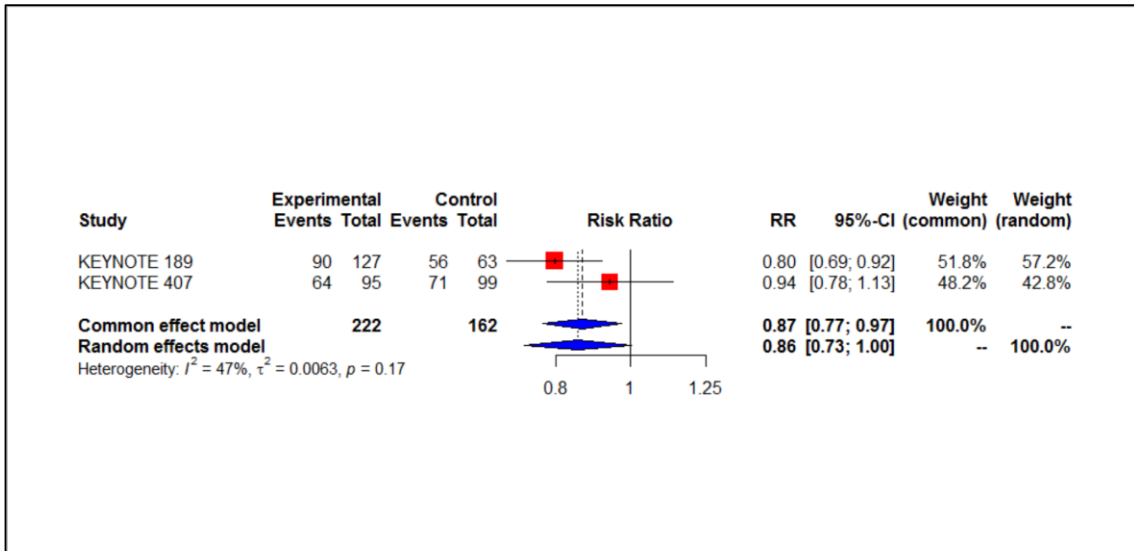
Anexo 18: PFS con el uso de pembrolizumab como monoterapia vs. quimioterapia en población con alta expresión de PD-L1. Elaborado por: los autores.



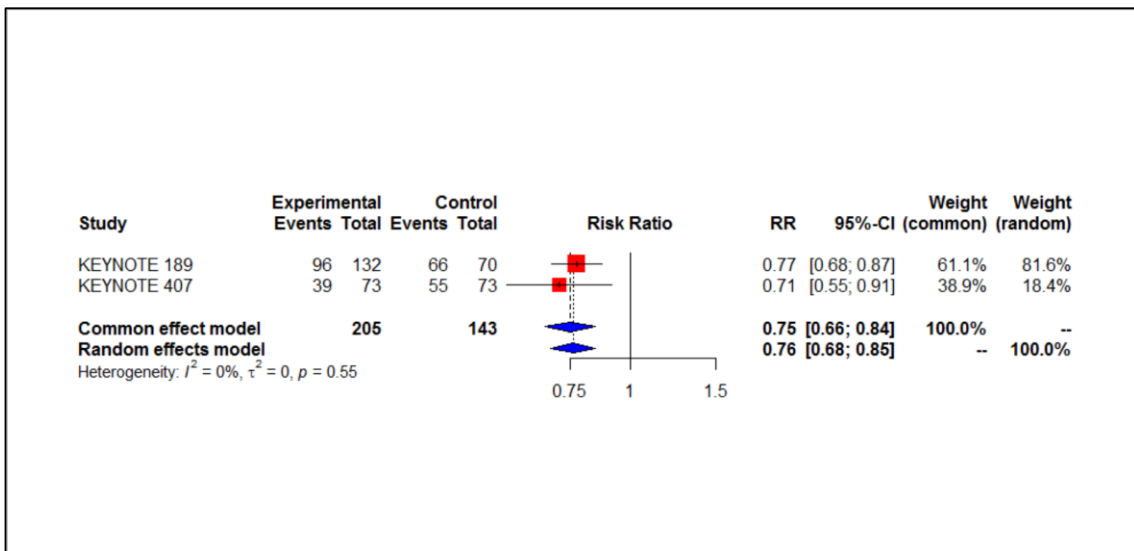
Anexo 19: OS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población con expresión de PD-L1 >50%. Elaborado por: los autores.



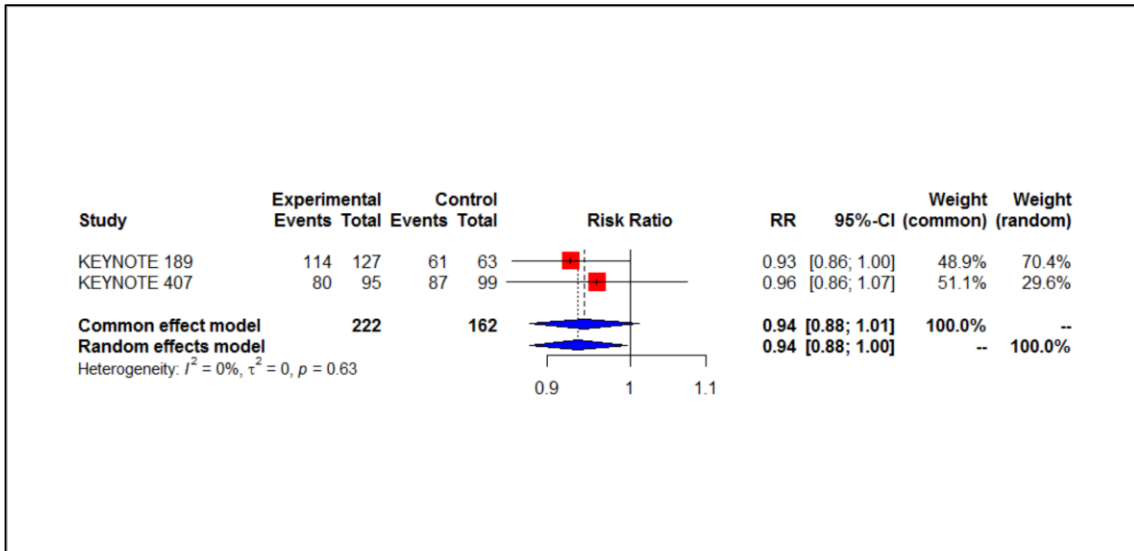
Anexo 20: OS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1. Elaborado por: los autores.



Anexo 21: PFS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población con expresión de PD-L1 >50%. Elaborado por: los autores.



Anexo 22: PFS con el uso de pembrolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1. Elaborado por: los autores.



Anexo 23: *sumario de resultados de OS comparando CIT en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en población ITT*

Review: CIT GLOBAL
 Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|----------------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER130 | 0.9579 | [0.8738; 1.0501] | 14.3 | 16.4 |
| IMPOWER132 | 0.8592 | [0.7420; 0.9948] | 10.3 | 10.9 |
| IMPOWER150 | 0.8444 | [0.7356; 0.9693] | 12.1 | 11.6 |
| KEYNOTE189 | 0.7953 | [0.7180; 0.8808] | 12.9 | 15.2 |
| KEYNOTE189 ext Japon | 0.2571 | [0.0781; 0.8465] | 0.5 | 0.3 |
| KEYNOTE407 | 0.8620 | [0.7630; 0.9738] | 11.7 | 13.1 |
| KEYNOTE407 ext China | 0.6020 | [0.4471; 0.8105] | 2.9 | 4.0 |
| CHECKMATE227 | 0.8495 | [0.7579; 0.9523] | 19.0 | 13.9 |
| CHECKMATE9LA | 0.7698 | [0.6713; 0.8828] | 13.1 | 11.7 |
| ORIENTE11 | 0.6440 | [0.4490; 0.9237] | 3.1 | 2.9 |

Number of studies combined: k = 10
 Number of observations: o = 5611
 Number of events: e = 3162

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8329 | [0.7961; 0.8713] | -7.94 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8287 | [0.7765; 0.8845] | -5.65 | < 0.0001 |

Quantifying heterogeneity:

tau² = 0.0045 [0.0007; 0.2376]; tau = 0.0674 [0.0260; 0.4874]
 I² = 58.0% [15.4%; 79.2%]; H = 1.54 [1.09; 2.19]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value
 21.44 9 0.0108

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-profile method for confidence interval of tau² and tau

Anexo 24: *sumario de resultados de OS comparando CIT en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en población sin expresión de PD-L1*

Review: OS TERAPIA COMBINADA EXPRESION NEGATIVA
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|--------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER132 | 0.7653 | [0.5865; 0.9987] | 11.0 | 11.6 |
| IMPOWER150 | 1.1179 | [0.8649; 1.4448] | 13.6 | 12.2 |
| KEYNOTE189 | 0.7972 | [0.6920; 0.9185] | 15.6 | 22.4 |
| KEYNOTE407 | 0.9394 | [0.7793; 1.1323] | 14.5 | 17.6 |
| CHECKMATE227 | 0.8021 | [0.6781; 0.9488] | 25.9 | 19.5 |
| CHECKMATE9LA | 0.7167 | [0.5879; 0.8736] | 19.6 | 16.6 |

Number of studies combined: k = 6

Number of observations: o = 1521

Number of events: e = 897

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8433 | [0.7769; 0.9153] | -4.08 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8372 | [0.7496; 0.9350] | -3.15 | 0.0016 |

Quantifying heterogeneity:

tau² = 0.0089 [0.0000; 0.1450]; tau = 0.0945 [0.0000; 0.3807]

I² = 49.0% [0.0%; 79.8%]; H = 1.40 [1.00; 2.22]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value

9.80 5 0.0811

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-profile method for confidence interval of tau² and tau

Anexo 25: *sumario de resultados de OS comparando CIT como monoterapia vs. quimioterapia en población con expresión de PD-L1 >1%*

Review: OS ITT MONOTERAPIA EXPRESION >1%
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|-----------------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER110 | 0.8462 | [0.7391; 0.9688] | 20.7 | 16.7 |
| KEYNOTE042 | 0.8981 | [0.8357; 0.9651] | 53.6 | 59.0 |
| KEYNOTE042 exte China | 0.8414 | [0.7257; 0.9756] | 11.9 | 14.0 |
| CHECKMATE026 | 0.9383 | [0.7904; 1.1139] | 13.7 | 10.4 |

Number of studies combined: k = 4
Number of observations: o = 2513
Number of events: e = 1657

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8861 | [0.8378; 0.9372] | -4.23 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8852 | [0.8376; 0.9355] | -4.33 | < 0.0001 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0$ [0.0000; 0.0312]; $\tau = 0$ [0.0000; 0.1767]
 $I^2 = 0.0\%$ [0.0%; 84.7%]; $H = 1.00$ [1.00; 2.56]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|------|------|---------|
| 1.48 | 3 | 0.6876 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 26: *sumario de resultados de OS comparando CIT como monoterapia vs. quimioterapia en población con expresión de PD-L1 >50%*

Review: OS ITT MONOTERAPIA EXPRESION >50%
 Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|-----------------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER110 | 0.7585 | [0.5969; 0.9638] | 8.9 | 10.7 |
| KEYNOTE024 | 0.8211 | [0.7176; 0.9395] | 16.6 | 20.2 |
| KEYNOTE042 | 0.8562 | [0.7694; 0.9528] | 30.0 | 23.8 |
| KEYNOTE042 exte China | 0.7974 | [0.6430; 0.9889] | 7.6 | 12.3 |
| EMPOWER-LUNG | 0.9677 | [0.9367; 0.9998] | 36.8 | 32.9 |

Number of studies combined: k = 5
 Number of observations: o = 1818
 Number of events: e = 1405

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8782 | [0.8373; 0.9211] | -5.34 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8649 | [0.7869; 0.9506] | -3.01 | 0.0026 |

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0.0068$ [0.0005; 0.0651]; $\tau = 0.0823$ [0.0226; 0.2551]
 $I^2 = 73.6\%$ [34.1%; 89.4%]; $H = 1.94$ [1.23; 3.07]

Test of heterogeneity:
 Q d.f. p-value
 15.12 4 0.0045

Details on meta-analytical method:
 - Mantel-Haenszel method
 - Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
 - Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 27: resumen de resultados de PFS comparando CIT en terapia combinada vs. quimioterapia en población ITT

Review: PFS CIT GLOBAL
 Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|----------------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER130 | 0.7660 | [0.6650; 0.8825] | 10.1 | 10.3 |
| IMPOWER132 | 1.3477 | [1.1569; 1.5698] | 7.0 | 10.1 |
| IMPOWER150 | 0.7359 | [0.6444; 0.8405] | 12.1 | 10.5 |
| KEYNOTE189 | 0.8595 | [0.8146; 0.9069] | 13.7 | 11.7 |
| KEYNOTE189 ext Japon | 0.7091 | [0.4367; 1.1514] | 0.7 | 4.2 |
| KEYNOTE407 | 0.8704 | [0.8084; 0.9371] | 13.1 | 11.4 |
| KEYNOTE407 ext China | 0.7710 | [0.6757; 0.8798] | 3.3 | 10.5 |
| CHECKMATE227 | 0.9066 | [0.8327; 0.9870] | 20.7 | 11.3 |
| CHECKMATE9LA | 0.7546 | [0.6703; 0.8496] | 13.2 | 10.7 |
| ORIENTE11 | 0.6414 | [0.5317; 0.7737] | 6.0 | 9.3 |

Number of studies combined: k = 10
 Number of observations: o = 5635
 Number of events: e = 3615

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8497 | [0.8183; 0.8823] | -8.49 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8290 | [0.7328; 0.9379] | -2.98 | 0.0029 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0332$ [0.0124; 0.1289]; $\tau = 0.1823$ [0.1113; 0.3590]
 $I^2 = 84.9\%$ [73.9%; 91.2%]; $H = 2.57$ [1.96; 3.38]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value
 59.57 9 < 0.0001

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

Anexo 28: *sumario de resultados de PFS comparando CIT en terapia combinada vs. quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1*

Review: PFS TERAPIA COMBINADA EXPRESADORES NEGATIVOS
 Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|--------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER132 | 0.5589 | [0.4338; 0.7199] | 14.7 | 15.5 |
| KEYNOTE189 | 0.9271 | [0.8611; 0.9981] | 18.2 | 23.4 |
| KEYNOTE407 | 0.9583 | [0.8552; 1.0737] | 19.0 | 22.0 |
| CHECKMATE227 | 0.9042 | [0.7795; 1.0489] | 28.1 | 20.5 |
| CHECKMATE9LA | 0.8361 | [0.6929; 1.0090] | 20.1 | 18.6 |

Number of studies combined: k = 5

Number of observations: o = 1174

Number of events: e = 848

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8542 | [0.7968; 0.9159] | -4.43 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8427 | [0.7154; 0.9926] | -2.05 | 0.0405 |

Quantifying heterogeneity:

tau² = 0.0284 [0.0048; 0.3917]; tau = 0.1684 [0.0694; 0.6258]

I² = 75.0% [38.2%; 89.8%]; H = 2.00 [1.27; 3.14]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|-------|------|---------|
| 15.97 | 4 | 0.0031 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-profile method for confidence interval of tau² and tau

Anexo 29: *sumario de resultados de PFS comparando CIT como monoterapia vs. quimioterapia en población altos expresadores*

Review: PFS ITT MONOTERAPIA ALTOS EXPRESADORES
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|--------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER110 | 0.8362 | [0.7261; 0.9629] | 30.4 | 33.4 |
| KEYNOTE042 | 1.2042 | [1.0759; 1.3479] | 48.8 | 35.2 |
| CHECKMATE026 | 0.9383 | [0.7904; 1.1139] | 20.8 | 31.3 |

Number of studies combined: k = 3
Number of observations: o = 2251
Number of events: e = 1185

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 1.0371 | [0.9588; 1.1216] | 0.91 | 0.3631 |
| Random effects model | 0.9858 | [0.7927; 1.2259] | -0.13 | 0.8975 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0318$ [0.0053; 1.3691]; $\tau = 0.1784$ [0.0729; 1.1701]
 $I^2 = 88.1\%$ [66.9%; 95.7%]; $H = 2.90$ [1.74; 4.85]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|-------|------|---------|
| 16.86 | 2 | 0.0002 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 30: *sumario de resultados de PFS comparando CIT como monoterapia vs. quimioterapia en población altos expresadores*

Review: PFS ITT MONOTERAPIA ALTOS EXPRESADORES

Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|--------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER110 | 0.7887 | [0.6454; 0.9638] | 12.6 | 14.1 |
| KEYNOTE024 | 0.8762 | [0.8042; 0.9546] | 23.9 | 35.6 |
| KEYNOTE042 | 0.9888 | [0.8305; 1.1773] | 23.2 | 17.2 |
| EMPOWER-LUNG | 0.7940 | [0.7223; 0.8728] | 40.2 | 33.1 |

Number of studies combined: k = 4

Number of observations: o = 1672

Number of events: e = 1104

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8582 | [0.8040; 0.9159] | -4.60 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8531 | [0.7817; 0.9311] | -3.56 | 0.0004 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0037$ [0.0000; 0.1487]; $\tau = 0.0606$ [0.0000; 0.3856]

$I^2 = 49.1\%$ [0.0%; 83.2%]; $H = 1.40$ [1.00; 2.44]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value

5.89 3 0.1168

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 31: *sumario de resultados de OS comparando pembrolizumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en población ITT*

Review: OS PEMBROLIZUMAB COMBINADO ITT
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|---------------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| KEYNOTE 189 | 0.7953 | [0.7180; 0.8808] | 46.2 | 39.8 |
| KEYNOTE 189 -JAPON- | 0.2571 | [0.0781; 0.8465] | 1.9 | 2.2 |
| KEYNOTE 407 | 0.8620 | [0.7630; 0.9738] | 41.7 | 37.7 |
| KEYNOTE 407 -CHINA- | 0.6020 | [0.4471; 0.8105] | 10.2 | 20.3 |

Number of studies combined: k = 4

Number of observations: o = 1340

Number of events: e = 872

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.7934 | [0.7347; 0.8568] | -5.90 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.7559 | [0.6312; 0.9051] | -3.04 | 0.0023 |

Quantifying heterogeneity:

tau² = 0.0185 [0.0000; 4.0013]; tau = 0.1361 [0.0000; 2.0003]

I² = 64.5% [0.0%; 88.0%]; H = 1.68 [1.00; 2.88]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value
8.45 3 0.0377

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-profile method for confidence interval of tau² and tau

Anexo 32: *sumario de resultados de OS comparando pembrolizumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en población con alta expresión de PD-L1*

Review: OS PEMBROLIZUMAB ALTOS EXPRESADORES
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|-------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| KEYNOTE 189 | 0.7560 | [0.5978; 0.9559] | 67.2 | 77.5 |
| KEYNOTE 407 | 0.7667 | [0.4959; 1.1853] | 32.8 | 22.5 |

Number of studies combined: k = 2
Number of observations: o = 348
Number of events: e = 167

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.7595 | [0.6138; 0.9398] | -2.53 | 0.0114 |
| Random effects model | 0.7584 | [0.6168; 0.9324] | -2.62 | 0.0087 |

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0.0\%$; $H = 1.00$

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
0.00 1 0.9556

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2

Anexo 33: *sumario de resultados de OS comparando pembrolizumab en monoterapia vs. quimioterapia en población con alta expresión de PD-L1*

Review: OS PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA ALTOS EXPRESADORES
 Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) |
|----------------------------------|--------|------------------|-------------|
| %W (random) | | | |
| KEYNOTE 024 33.6 | 0.8211 | [0.7176; 0.9395] | 30.6 |
| KEYNOTE 042 53.3 | 0.8562 | [0.7694; 0.9528] | 55.3 |
| KEYNOTE 042 (Ext. China) 13.1 | 0.7974 | [0.6430; 0.9889] | 14.1 |

Number of studies combined: k = 3
 Number of observations: o = 1050
 Number of events: e = 746

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8372 | [0.7742; 0.9053] | -4.45 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8364 | [0.7736; 0.9043] | -4.49 | < 0.0001 |

Quantifying heterogeneity:

tau² = 0 [0.0000; 0.0436]; tau = 0 [0.0000; 0.2089]
 I² = 0.0% [0.0%; 89.6%]; H = 1.00 [1.00; 3.10]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value
 0.44 2 0.8005

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-profile method for confidence interval of tau² and tau

Anexo 34: *sumario de resultados de OS comparando pembrolizumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1*

Review: OS PEMBROLIZUMAB EXPRESADORES NEGATIVOS
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|-------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| KEYNOTE 189 | 0.7972 | [0.6920; 0.9185] | 51.8 | 57.2 |
| KEYNOTE 407 | 0.9394 | [0.7793; 1.1323] | 48.2 | 42.8 |

Number of studies combined: k = 2
Number of observations: o = 384
Number of events: e = 281

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.8657 | [0.7699; 0.9734] | -2.41 | 0.0159 |
| Random effects model | 0.8553 | [0.7295; 1.0028] | -1.93 | 0.0541 |

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0.0063$; $\tau = 0.0794$; $I^2 = 46.8\%$; $H = 1.37$

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
1.88 1 0.1702

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2

Anexo 35: *sumario de resultados de PFS comparando pembrolizumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en población ITT*

Review: PFS PEMBROLIZUMAB COMBINADO ITT
 Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|---------------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| KEYNOTE 189 | 0.8595 | [0.8146; 0.9069] | 44.5 | 58.6 |
| KEYNOTE 189 -JAPON- | 0.7091 | [0.4367; 1.1514] | 2.3 | 0.7 |
| KEYNOTE 407 | 0.8704 | [0.8084; 0.9371] | 42.5 | 31.0 |
| KEYNOTE 407 -CHINA- | 0.7710 | [0.6757; 0.8798] | 10.7 | 9.7 |

Number of studies combined: k = 4
 Number of observations: o = 1340
 Number of events: e = 1137

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8512 | [0.8151; 0.8890] | -7.28 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.8526 | [0.8183; 0.8884] | -7.60 | < 0.0001 |

Quantifying heterogeneity:
 tau² = 0 [0.0000; 0.1019]; tau = 0 [0.0000; 0.3192]
 I² = 5.5% [0.0%; 85.5%]; H = 1.03 [1.00; 2.63]

Test of heterogeneity:
 Q d.f. p-value
 3.17 3 0.3654

Details on meta-analytical method:
 - Mantel-Haenszel method
 - Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
 - Q-profile method for confidence interval of tau² and tau
 - Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

Anexo 36: *sumario de resultados de PFS comparando pembrolizumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia en población con expresión alta de PD-L1*

Review: PFS PEMBROLIZUMAB ALTOS EXPRESAFORES
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|-------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| KEYNOTE 189 | 0.7713 | [0.6846; 0.8691] | 61.1 | 81.6 |
| KEYNOTE 407 | 0.7091 | [0.5516; 0.9116] | 38.9 | 18.4 |

Number of studies combined: $k = 2$
Number of observations: $o = 348$
Number of events: $e = 256$

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.7471 | [0.6622; 0.8429] | -4.74 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.7595 | [0.6819; 0.8459] | -5.00 | < 0.0001 |

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0.0\%$; $H = 1.00$

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
0.35 1 0.5531

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2

Anexo 37: *sumario de resultados de PFS comparando pembrolizumab en monoterapia vs. quimioterapia en población con expresión alta de PD-L1*

Review: PFS PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA ALTOS EXPRESADORES
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|-------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| KEYNOTE 024 | 0.8762 | [0.8042; 0.9546] | 50.8 | 70.6 |
| KEYNOTE 042 | 0.9888 | [0.8305; 1.1773] | 49.2 | 29.4 |

Number of studies combined: k = 2
Number of observations: o = 904
Number of events: e = 541

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.9316 | [0.8446; 1.0275] | -1.42 | 0.1562 |
| Random effects model | 0.9080 | [0.8150; 1.0115] | -1.75 | 0.0797 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0024$; $\tau = 0.0489$; $I^2 = 32.7\%$; $H = 1.22$

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|------|------|---------|
| 1.49 | 1 | 0.2228 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2

Anexo 38: *sumario de resultados de PFS comparando pembrolizumab en terapia combinada vs. quimioterapia en población con expresión negativa de PD-L1*

Review: PFS PEMBROLIZUMAB EXPRESADORES NEGATIVOS
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|-------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| KEYNOTE 189 | 0.9271 | [0.8611; 0.9981] | 48.9 | 70.4 |
| KEYNOTE 407 | 0.9583 | [0.8552; 1.0737] | 51.1 | 29.6 |

Number of studies combined: k = 2
Number of observations: o = 384
Number of events: e = 342

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.9430 | [0.8804; 1.0100] | -1.68 | 0.0938 |
| Random effects model | 0.9362 | [0.8800; 0.9960] | -2.09 | 0.0369 |

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0.0\%$; $H = 1.00$

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
0.23 1 0.6324

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2

Anexo 39: *sumario de resultados de OS comparando atezolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población con alta expresión de PD-L1*

Review: OS ALTOS EXPRESADORES ATEZOLIZUMAB + QT
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W(common) | %W(random) |
|------------|--------|------------------|------------|------------|
| IMPOWER130 | 0.8923 | [0.6299; 1.2639] | 37.1 | 39.5 |
| IMPOWER132 | 0.8000 | [0.4649; 1.3765] | 15.9 | 16.3 |
| IMPOWER150 | 0.7480 | [0.5382; 1.0397] | 47.0 | 44.2 |

Number of studies combined: k = 3

Number of observations: o = 303

Number of events: e = 159

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.8099 | [0.6507; 1.0079] | -1.89 | 0.0589 |
| Random effects model | 0.8108 | [0.6514; 1.0093] | -1.88 | 0.0605 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0$ [0.0000; 0.2823]; $\tau = 0$ [0.0000; 0.5313]

$I^2 = 0.0\%$ [0.0%; 89.6%]; $H = 1.00$ [1.00; 3.10]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|------|------|---------|
| 0.52 | 2 | 0.7699 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 40: resumen de resultados de OS comparando atezolizumab en población ITT

Review: OS ATEZOLIZUMAB ITT
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER110 | 0.8462 | [0.7391; 0.9688] | 23.2 | 23.3 |
| IMPOWER130 | 0.9873 | [0.8989; 1.0844] | 28.8 | 32.8 |
| IMPOWER132 | 0.8592 | [0.7420; 0.9948] | 22.1 | 21.2 |
| IMPOWER150 | 0.8444 | [0.7356; 0.9693] | 25.9 | 22.8 |

Number of studies combined: k = 4
Number of observations: o = 2499
Number of events: e = 1532

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.8893 | [0.8349; 0.9471] | -3.65 | 0.0003 |
| Random effects model | 0.8925 | [0.8179; 0.9739] | -2.55 | 0.0107 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0038$ [0.0000; 0.0759]; $\tau = 0.0614$ [0.0000; 0.2756]
 $I^2 = 47.4\%$ [0.0%; 82.6%]; $H = 1.38$ [1.00; 2.39]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|------|------|---------|
| 5.71 | 3 | 0.1268 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 41: *sumario de resultados de OS comparando atezolizumab combinación vs. quimioterapia convencionales en población con expresión negativa de PD-L1*

Review: OS EXPRESADORES NEGATIVOS ATEZOLIZUMAB + QT
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER130 | 0.8856 | [0.7387; 1.0618] | 45.6 | 40.8 |
| IMPOWER132 | 0.7653 | [0.5865; 0.9987] | 24.4 | 29.0 |
| IMPOWER150 | 1.1179 | [0.8649; 1.4448] | 30.0 | 30.2 |

Number of studies combined: k = 3

Number of observations: o = 856

Number of events: e = 435

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.9260 | [0.8123; 1.0558] | -1.15 | 0.2507 |
| Random effects model | 0.9107 | [0.7496; 1.1064] | -0.94 | 0.3461 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0156$ [0.0000; 1.4248]; $\tau = 0.1249$ [0.0000; 1.1937]

$I^2 = 52.2\%$ [0.0%; 86.2%]; $H = 1.45$ [1.00; 2.70]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|------|------|---------|
| 4.18 | 2 | 0.1236 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 42: *sumario de resultados de PFS comparando atezolizumab como terapia combinada vs. quimioterapia en población con alta expresión de PD-L1*

Review: PFS Atezolizumab + Quimioterapia poblacion altos expresadores

Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER130 | 0.7101 | [0.6131; 0.8224] | 46.8 | 53.7 |
| IMPOWER132 | 0.7429 | [0.4627; 1.1927] | 13.1 | 5.5 |
| IMPOWER150 | 0.8075 | [0.6811; 0.9573] | 40.1 | 40.8 |

Number of studies combined: k = 3

Number of observations: o = 276

Number of events: e = 215

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.7534 | [0.6715; 0.8453] | -4.82 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.7502 | [0.6707; 0.8390] | -5.03 | < 0.0001 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0005$ [0.0000; 0.1605]; $\tau = 0.0216$ [0.0000; 0.4006]

$I^2 = 0.0\%$ [0.0%; 89.6%]; $H = 1.00$ [1.00; 3.10]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value

1.26 2 0.5331

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 43: resumen de resultados de PFS comparando atezolizumab en población ITT

Review: PFS Atezolizumab + Quimioterapia población ITT
Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER130 | 0.7660 | [0.6650; 0.8825] | 34.5 | 33.4 |
| IMPOWER132 | 1.3477 | [1.1569; 1.5698] | 24.1 | 33.1 |
| IMPOWER150 | 0.7359 | [0.6444; 0.8405] | 41.4 | 33.5 |

Number of studies combined: k = 3
Number of observations: o = 2013
Number of events: e = 1083

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|---------|
| Common effect model | 0.8937 | [0.8241; 0.9692] | -2.72 | 0.0066 |
| Random effects model | 0.9112 | [0.6222; 1.3346] | -0.48 | 0.6331 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.1084$ [0.0254; 4.5151]; $\tau = 0.3293$ [0.1593; 2.1249]
 $I^2 = 95.1\%$ [88.9%; 97.8%]; $H = 4.50$ [3.00; 6.76]

Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|-------|------|----------|
| 40.57 | 2 | < 0.0001 |

Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Anexo 44: *sumario de resultados de PFS comparando atezolizumab combinación vs. quimioterapia convencionales en población con expresión negativa de PD-L1*

Review: PFS Atezolizumab + Quimioterapia poblacion expresadores negativos

Comparison: Quimioterapia

| | RR | 95%-CI | %W (common) | %W (random) |
|------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| IMPOWER130 | 0.9317 | [0.8487; 1.0228] | 50.2 | 37.6 |
| IMPOWER132 | 0.5589 | [0.4338; 0.7199] | 23.8 | 30.5 |
| IMPOWER150 | 0.8375 | [0.6672; 1.0513] | 26.0 | 31.9 |

Number of studies combined: k = 3

Number of observations: o = 754

Number of events: e = 528

| | RR | 95%-CI | z | p-value |
|----------------------|--------|------------------|-------|----------|
| Common effect model | 0.8184 | [0.7460; 0.8977] | -4.25 | < 0.0001 |
| Random effects model | 0.7706 | [0.5716; 1.0388] | -1.71 | 0.0872 |

Quantifying heterogeneity:

$\tau^2 = 0.0594$ [0.0084; 2.8594]; $\tau = 0.2438$ [0.0917; 1.6910]

$I^2 = 85.6\%$ [58.0%; 95.1%]; $H = 2.64$ [1.54; 4.51]

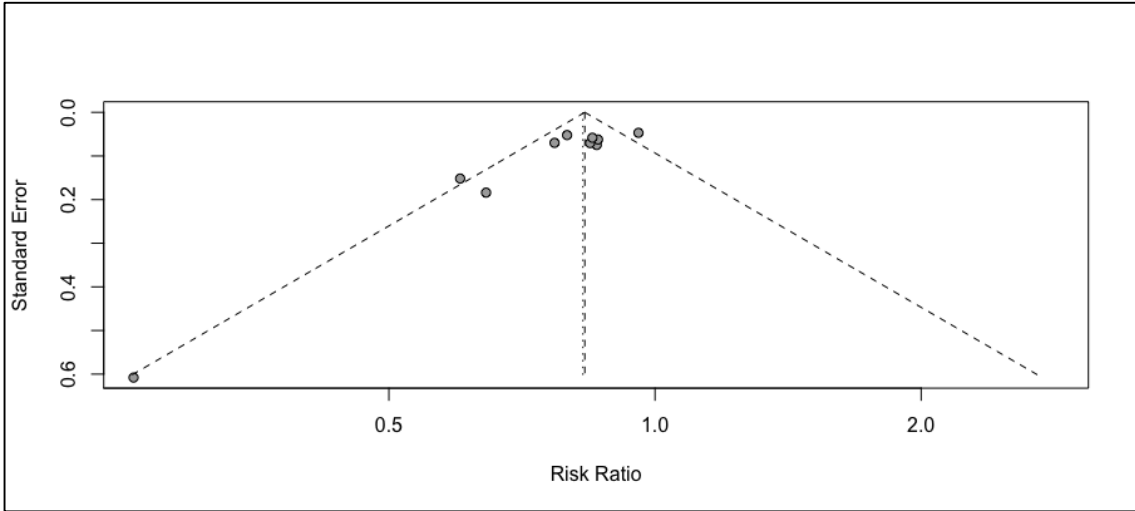
Test of heterogeneity:

| Q | d.f. | p-value |
|-------|------|---------|
| 13.91 | 2 | 0.0010 |

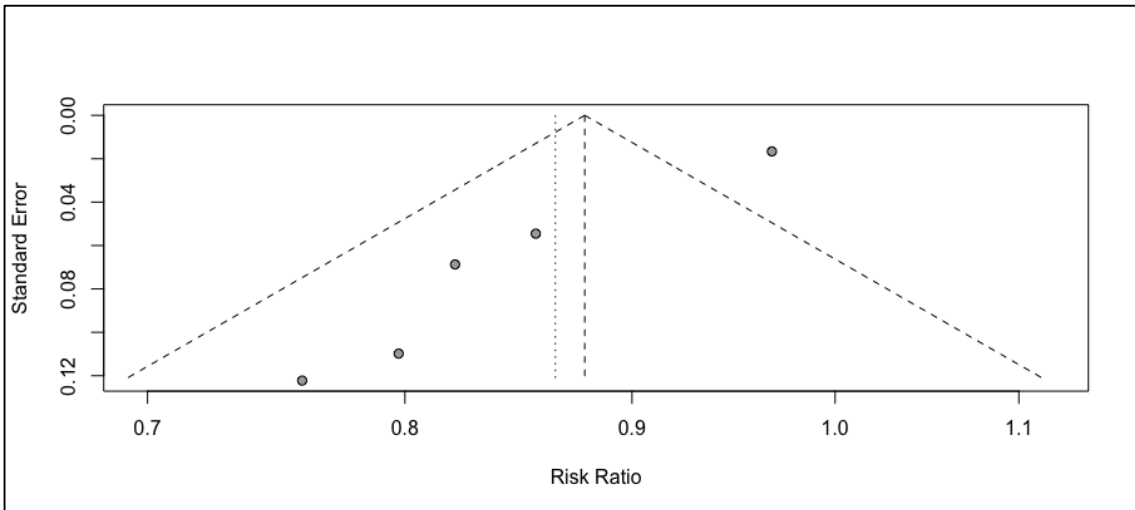
Details on meta-analytical method:

- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ

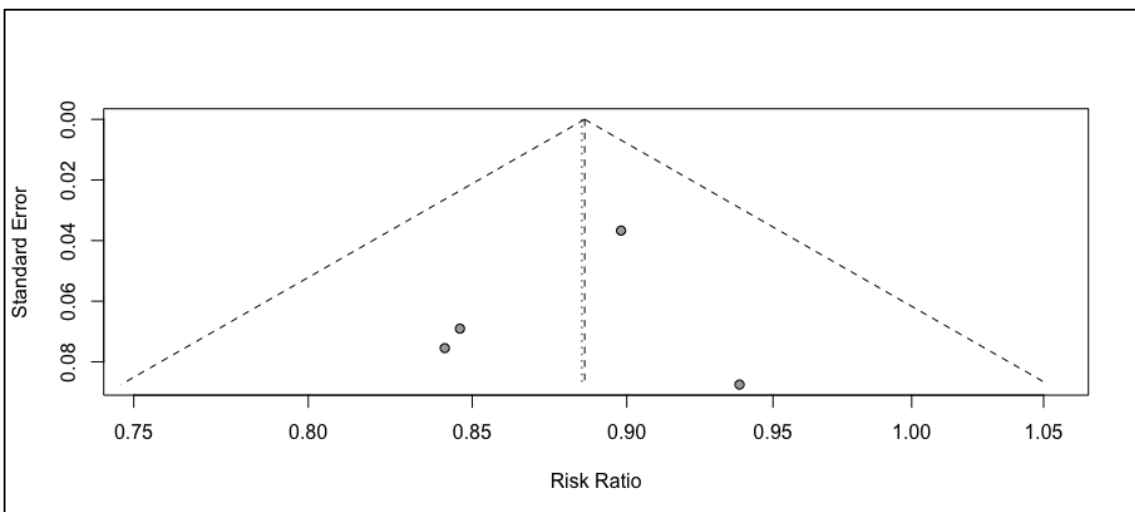
Anexo 45: Funnelplot de OS en población ITT CIT vs. QT



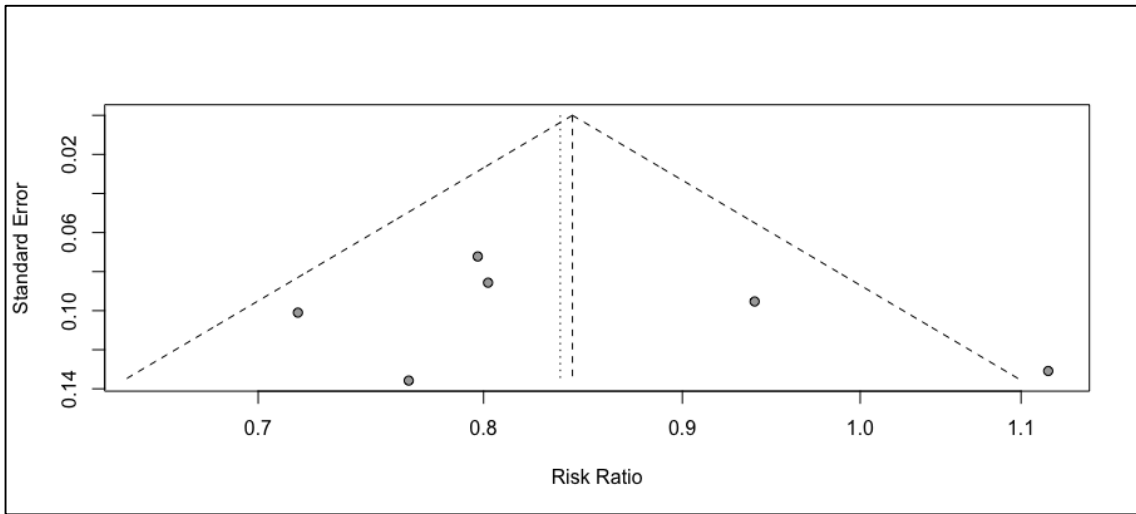
Anexo 46: Funnelplot de OS en población con expresión alta de PD-L1 CIT como monoterapia vs. QT



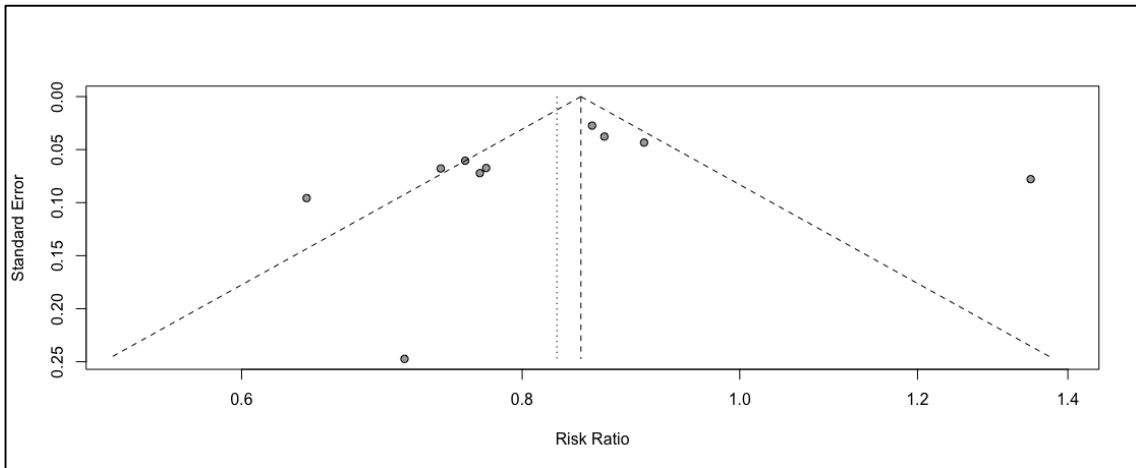
Anexo 47: Funnelplot de OS en población con expresión de PD-L1 >1% CIT como monoterapia vs. QT



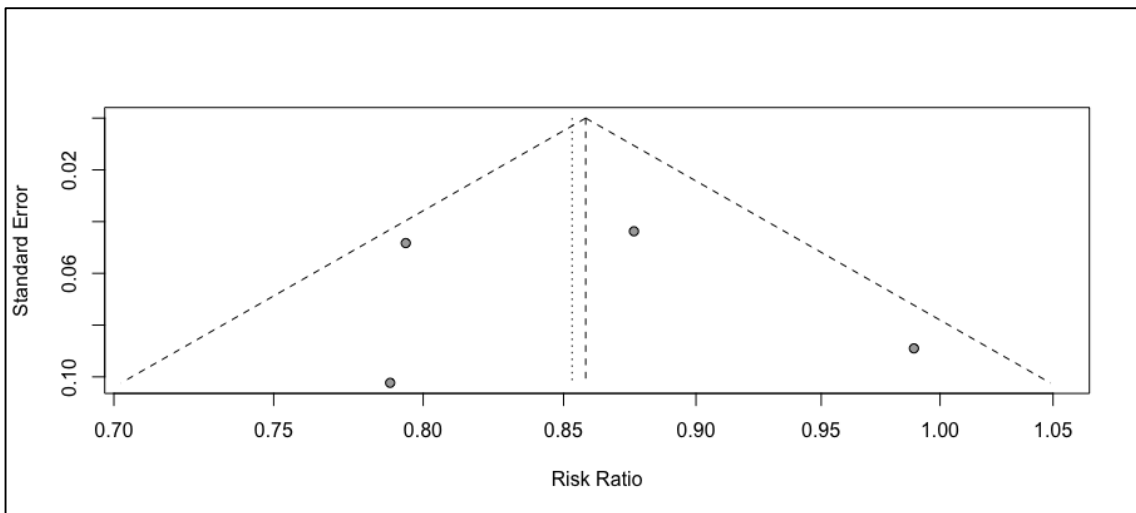
Anexo 48: Funnelplot de OS en población con expresión negativa de PD-L1 CIT como terapia combinada vs. QT



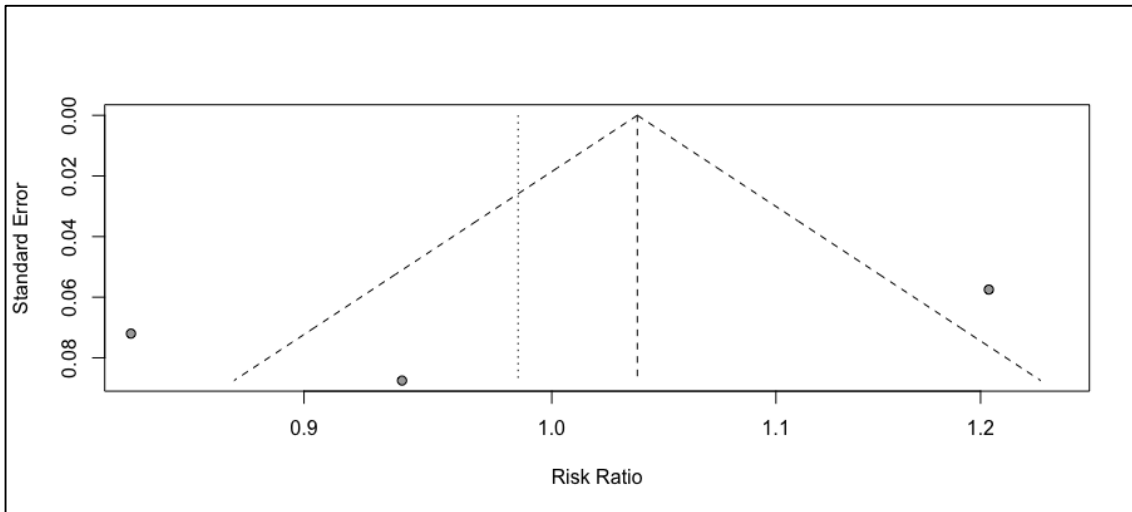
Anexo 49: Funnelplot de PFS en población ITT CIT vs. QT



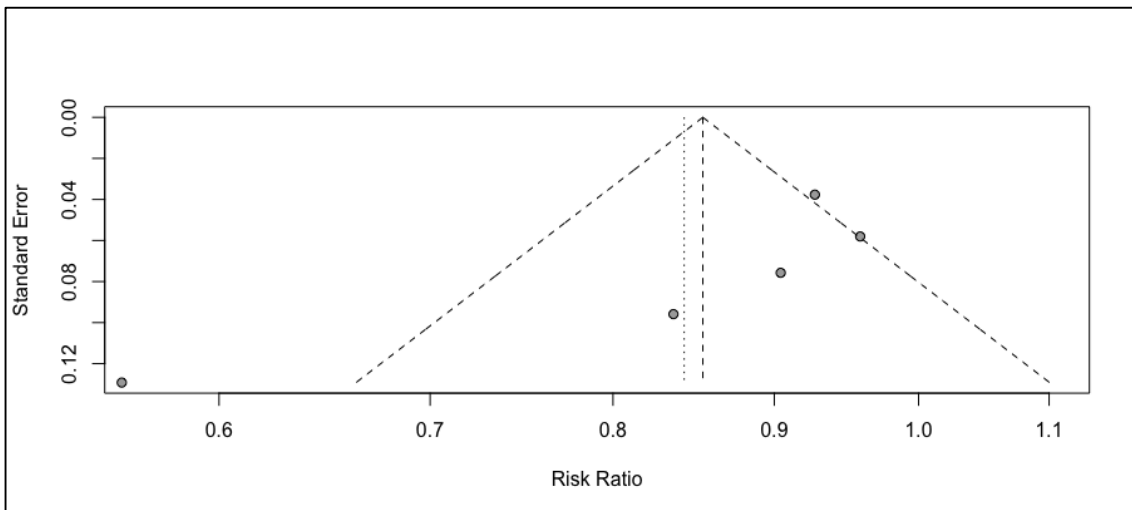
Anexo 50: Funnelplot de PFS en población con expresión alta de PD-L1 CIT como monoterapia vs. QT



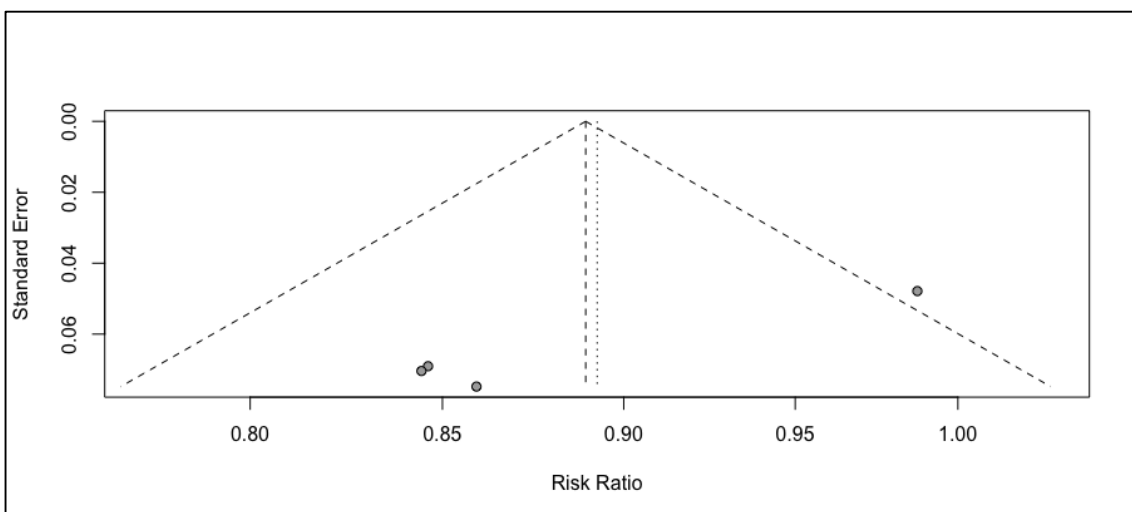
Anexo 51: Funnelplot de PFS en población con expresión de PD-L1 >1% CIT como monoterapia vs. QT



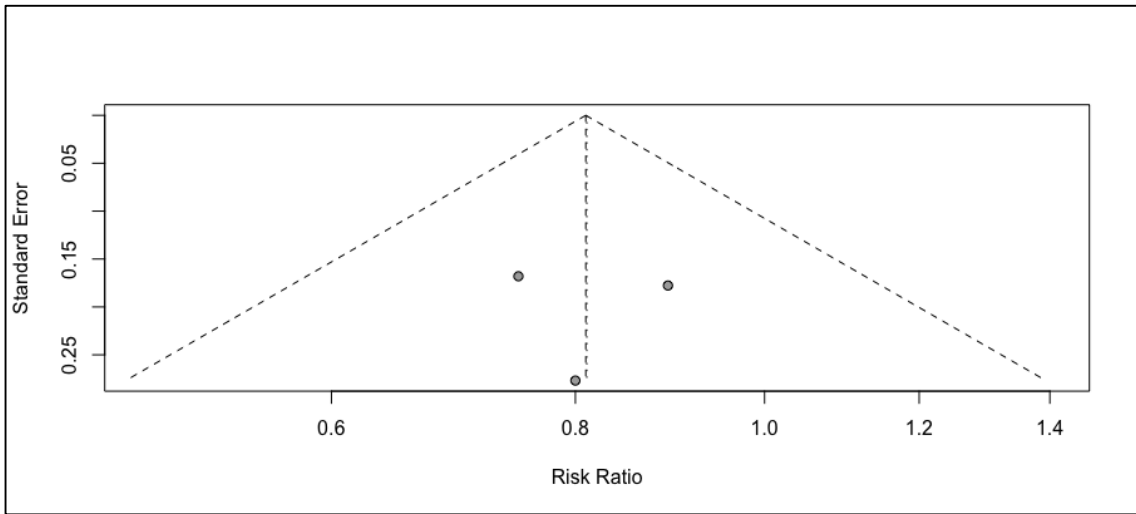
Anexo 52: Funnelplot de PFS en población con expresión negativa de PD-L1 CIT como terapia combinada vs. QT



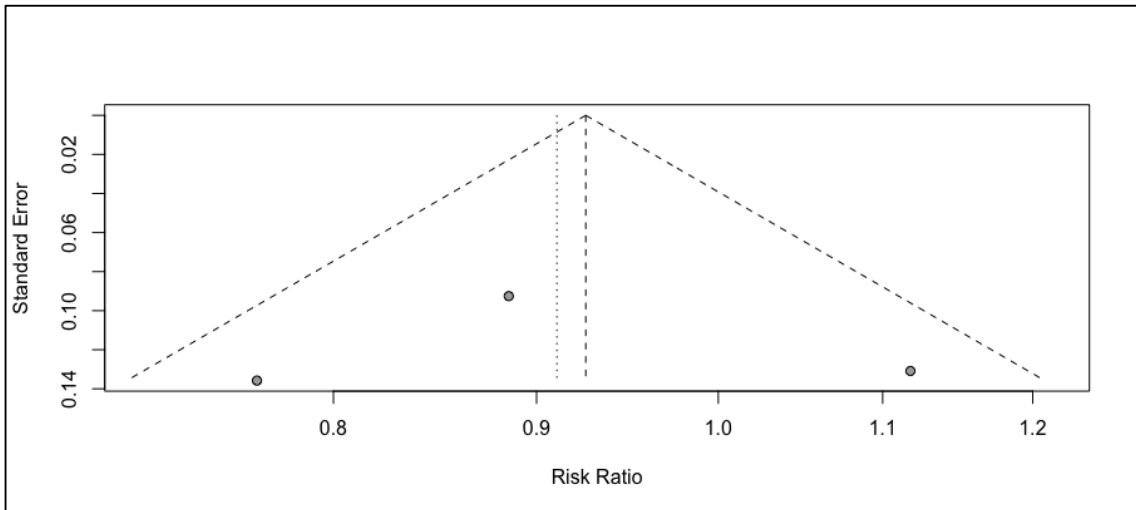
Anexo 53: Funnelplot de OS en población ITT atezolizumab vs. QT



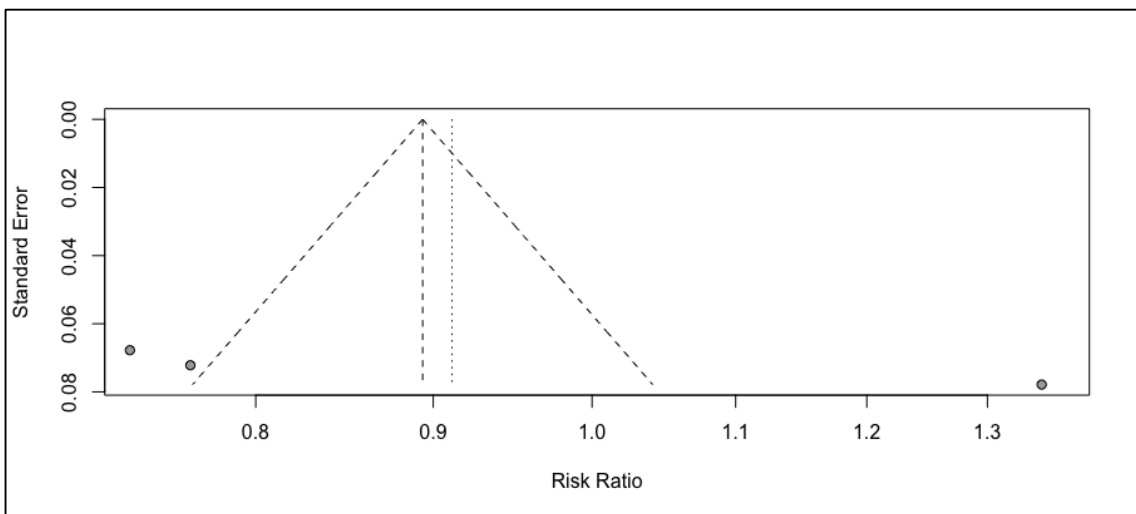
Anexo 54: Funnelplot de OS en población con expresión alta de PD-L1 atezolizumab en combinación vs. QT



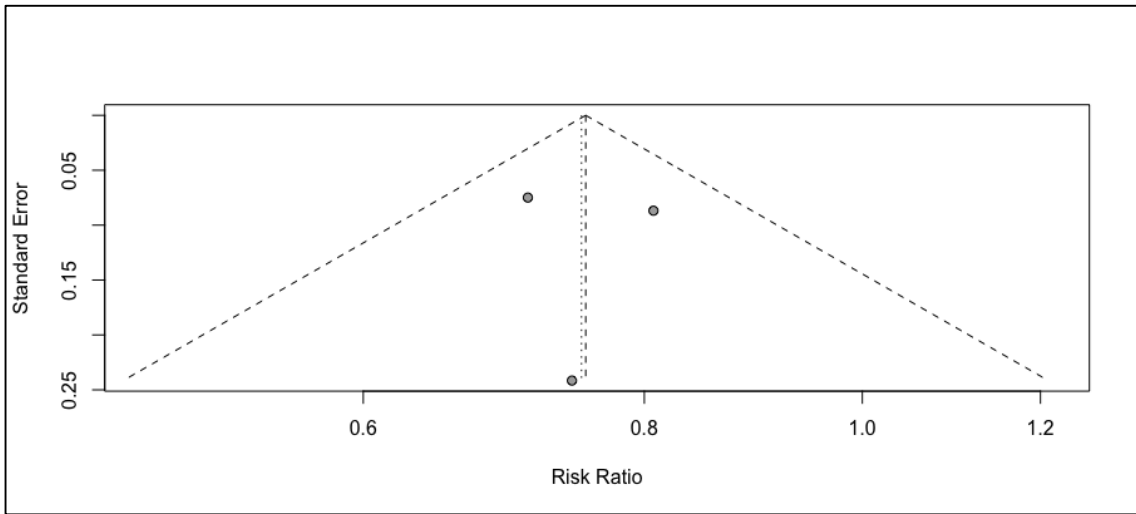
Anexo 55: Funnelplot de OS en población con expresión negativa de PD-L1 atezolizumab en combinación vs. QT



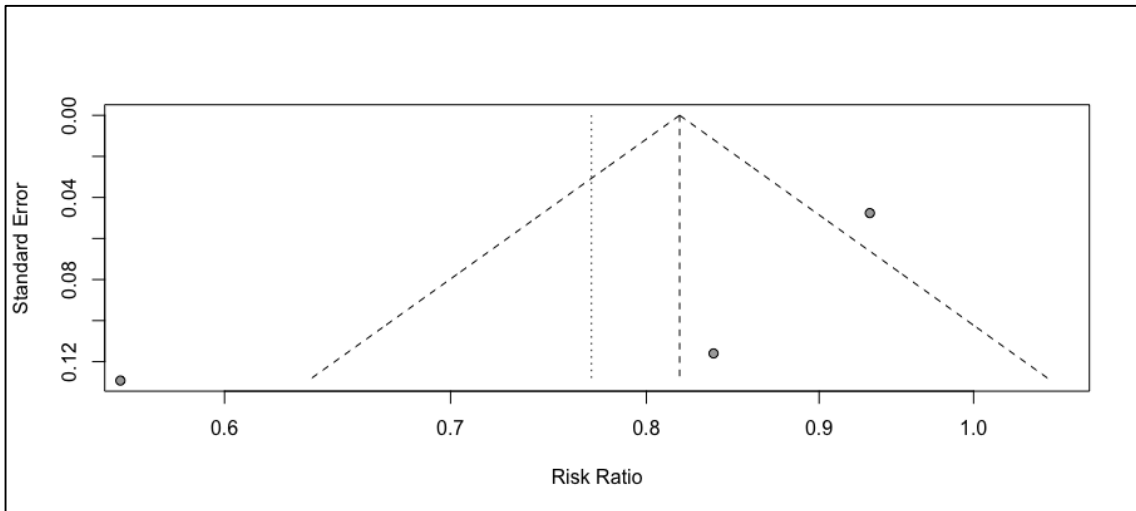
Anexo 56: Funnelplot de PFS en población ITT atezolizumab vs. QT



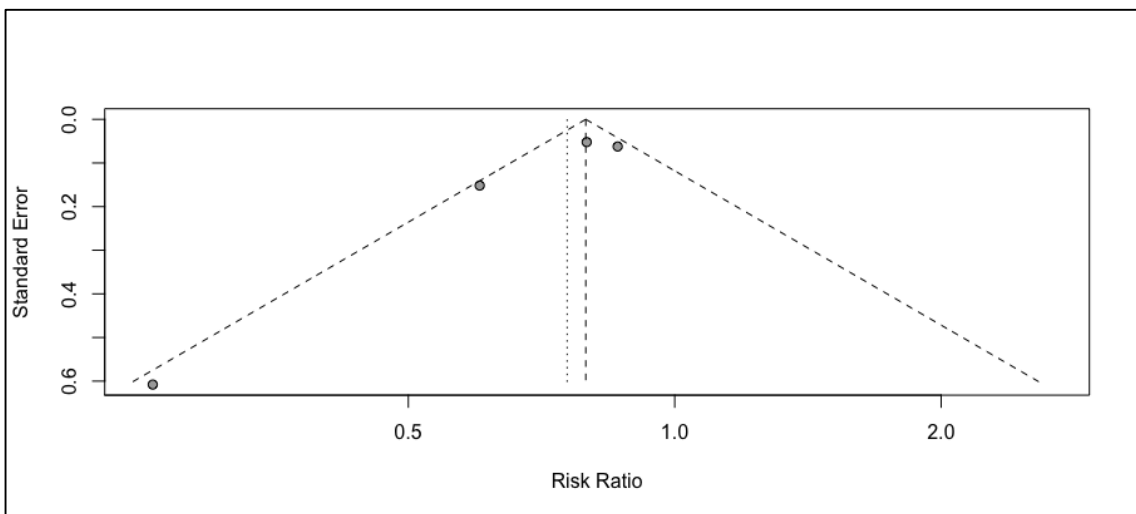
Anexo 57: Funnelplot de PFS en población con expresión alta de PD-L1 atezolizumab en terapia combinada vs. QT



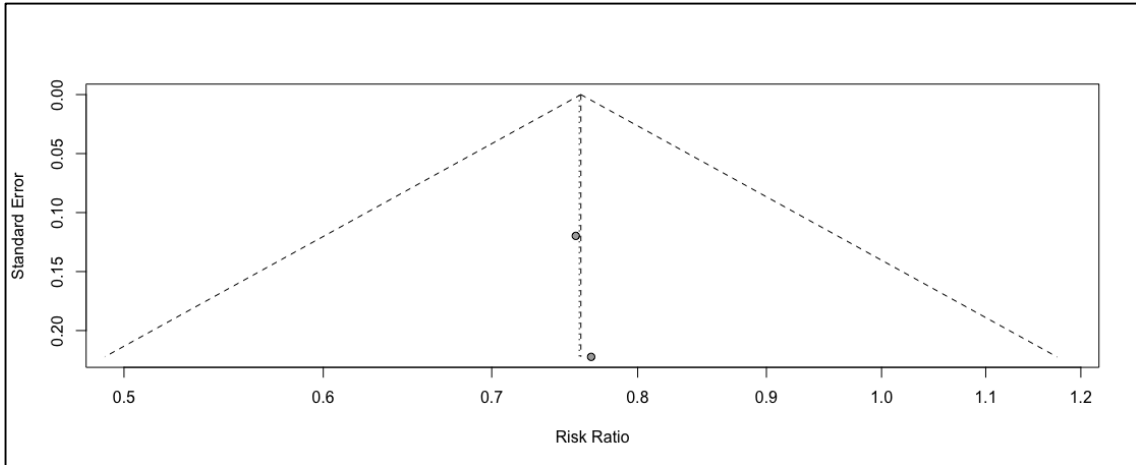
Anexo 58: Funnelplot de PFS en población con expresión negativa de PD-L1 atezolizumab en terapia combinada vs. QT



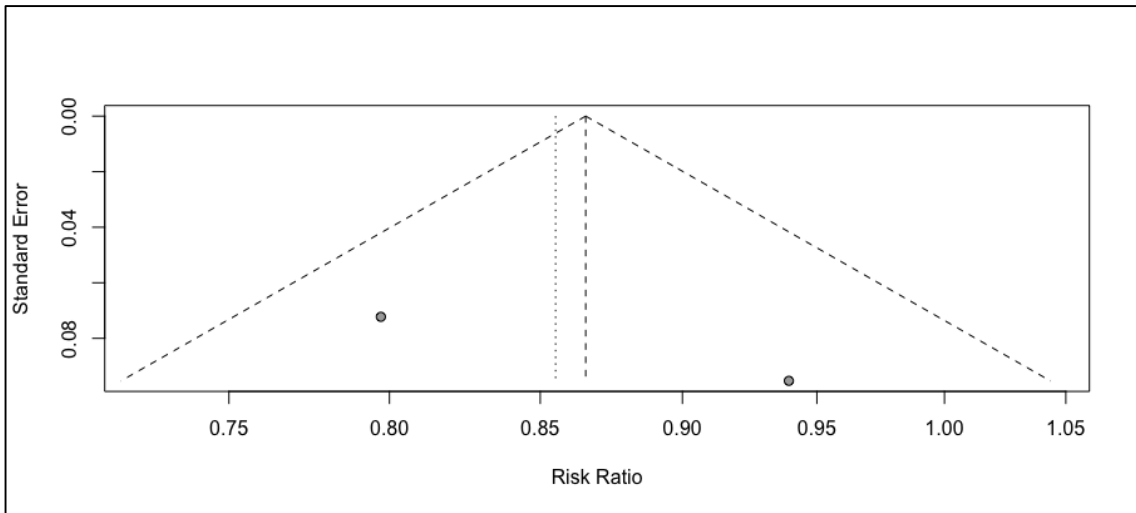
Anexo 59: Funnelplot de OS en población ITT pembrolizumab monoterapia vs. QT



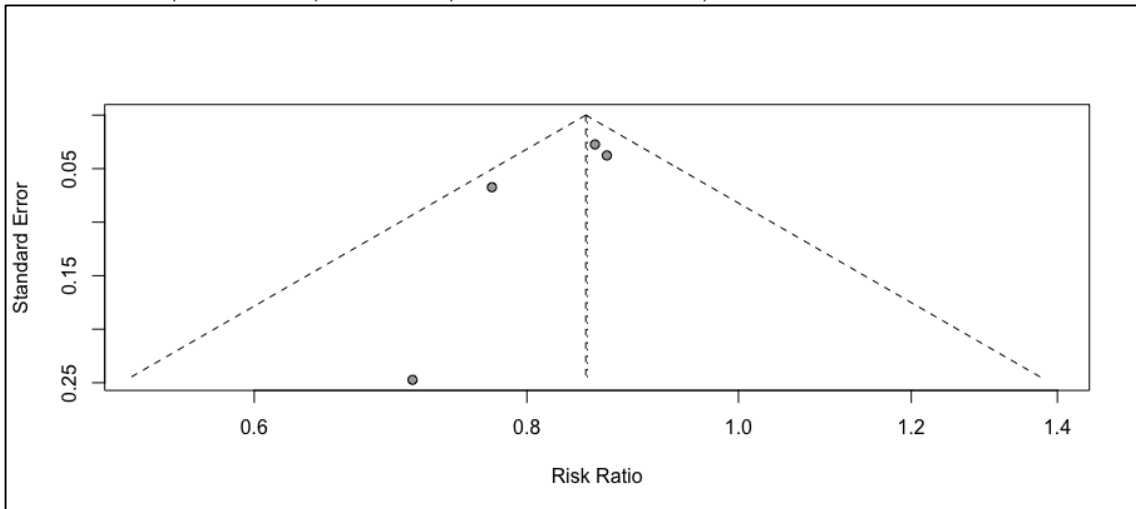
Anexo 60: Funnelplot de OS en población con expresión alta de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. QT



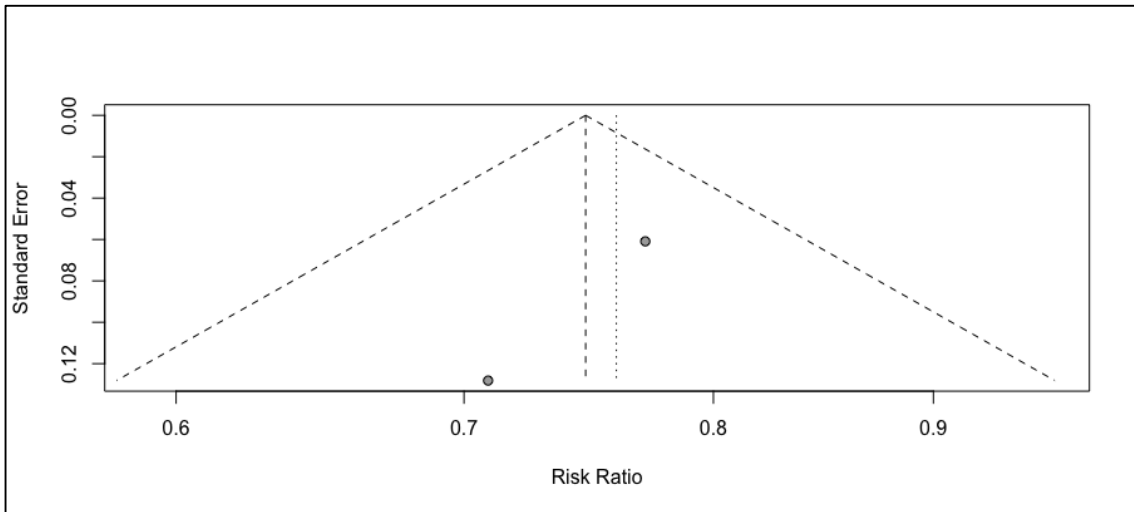
Anexo 61: Funnelplot de OS en población con expresión negativa de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. QT



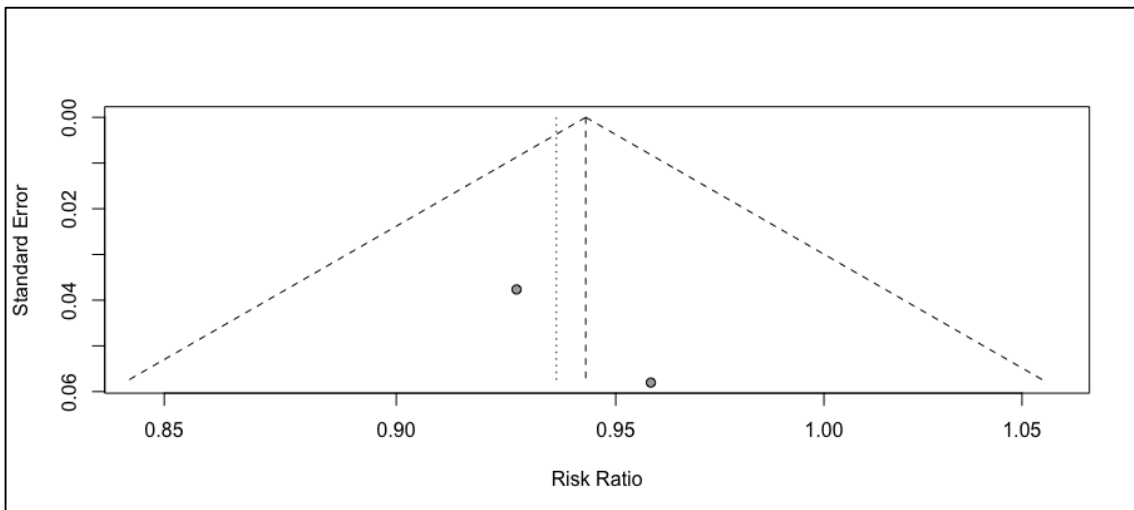
Anexo 62: Funnelplot de PFS en población ITT pembrolizumab monoterapia vs. QT



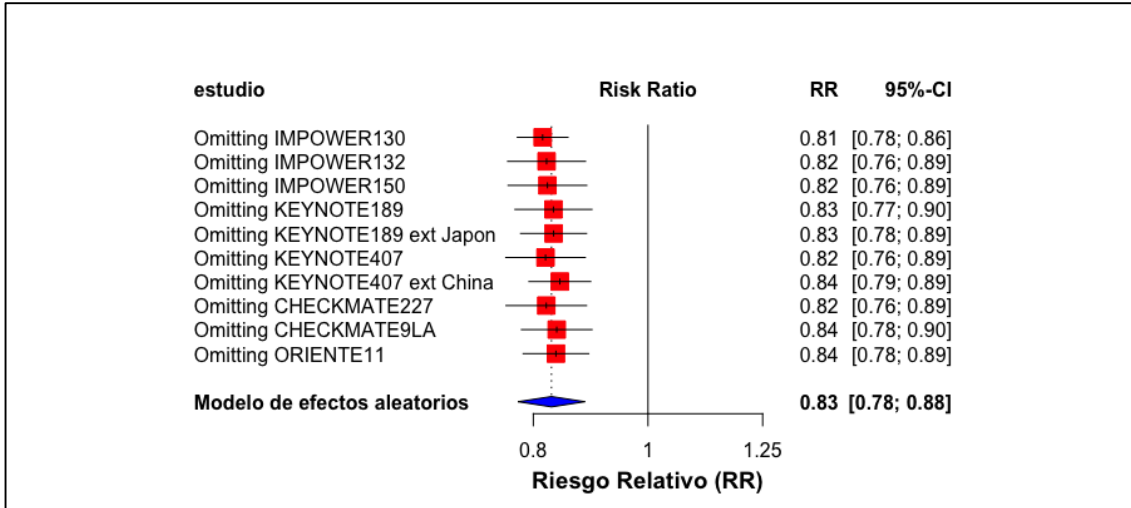
Anexo 63: Funnelplot de PFS en población con expresión alta de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. QT



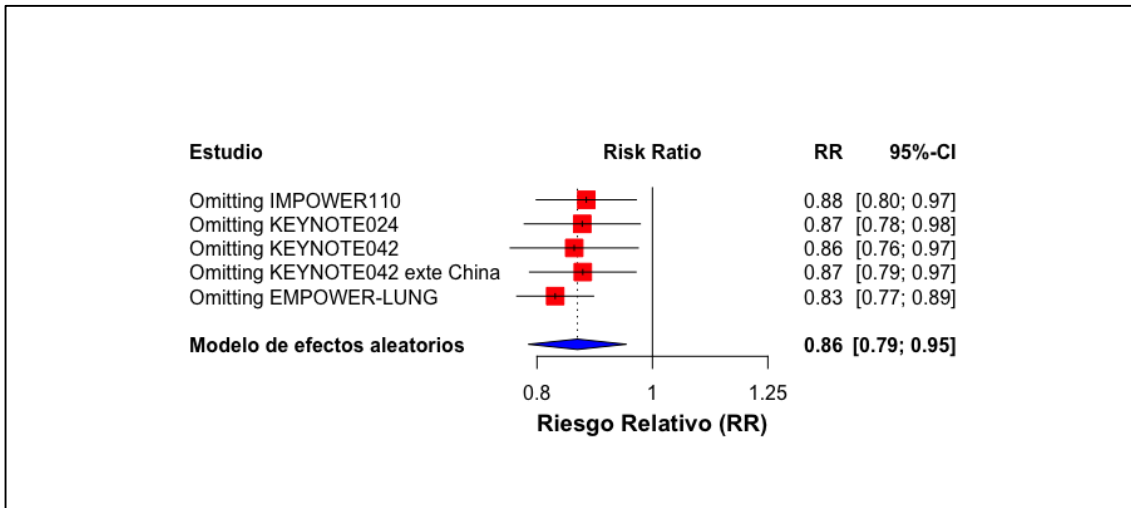
Anexo 64: Funnelplot de PFS en población con expresión negativa de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. QT



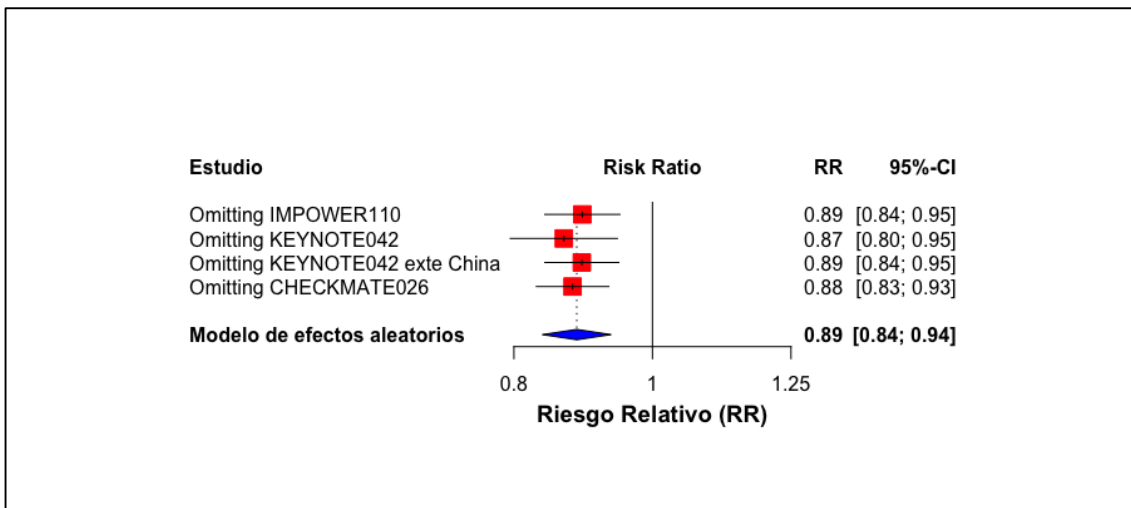
Anexo 65: Análisis de sensibilidad OS población ITT CIT vs. quimioterapia convencional



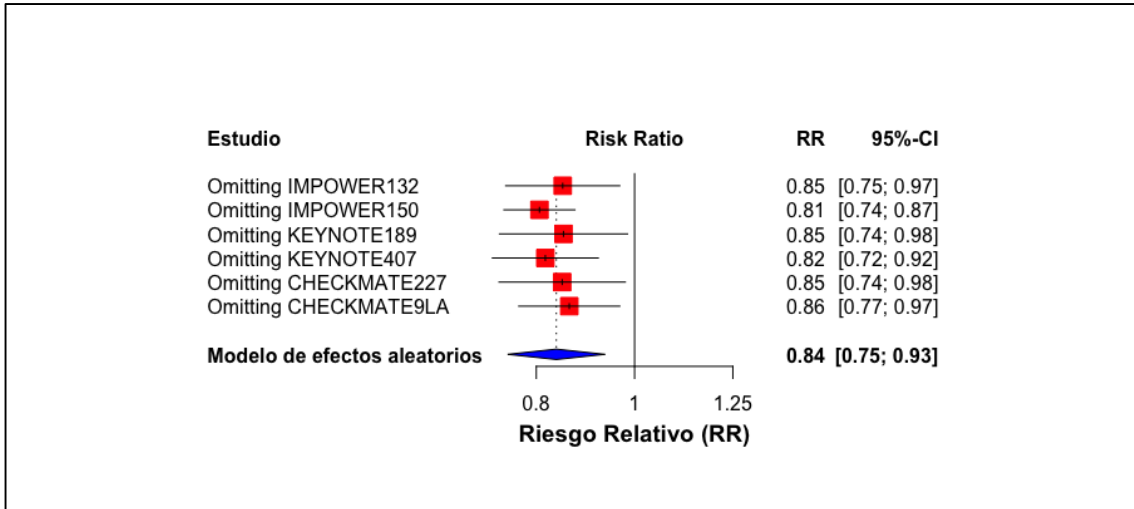
Anexo 66: Análisis de sensibilidad OS población con expresión alta de PD-L1 CIT en monoterapia vs. quimioterapia convencional



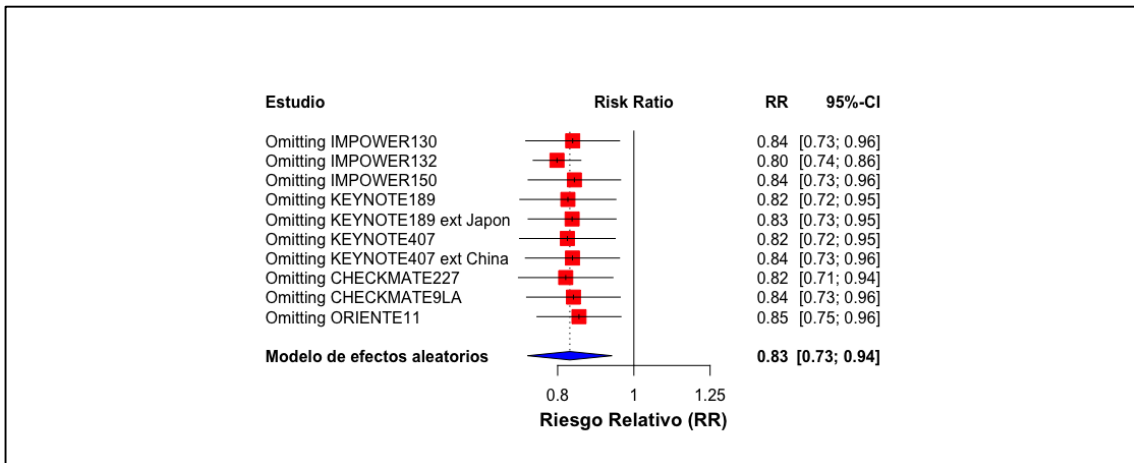
Anexo 67: Análisis de sensibilidad OS población con expresión negativa de PD-L1 CIT en monoterapia vs. quimioterapia convencional



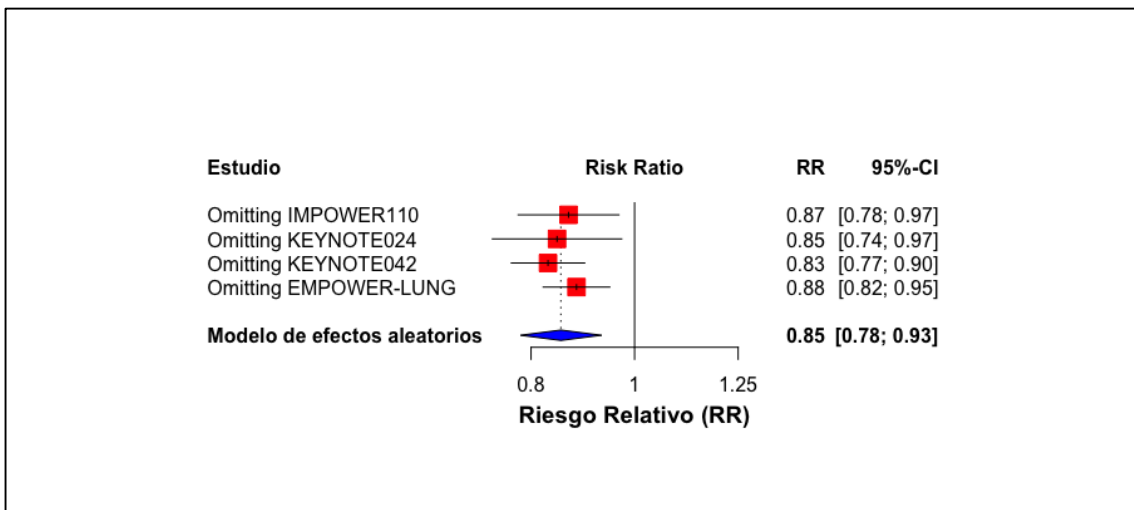
Anexo 68: Análisis de sensibilidad OS población con expresión negativa de PD-L1 CIT en combinación vs. quimioterapia convencional



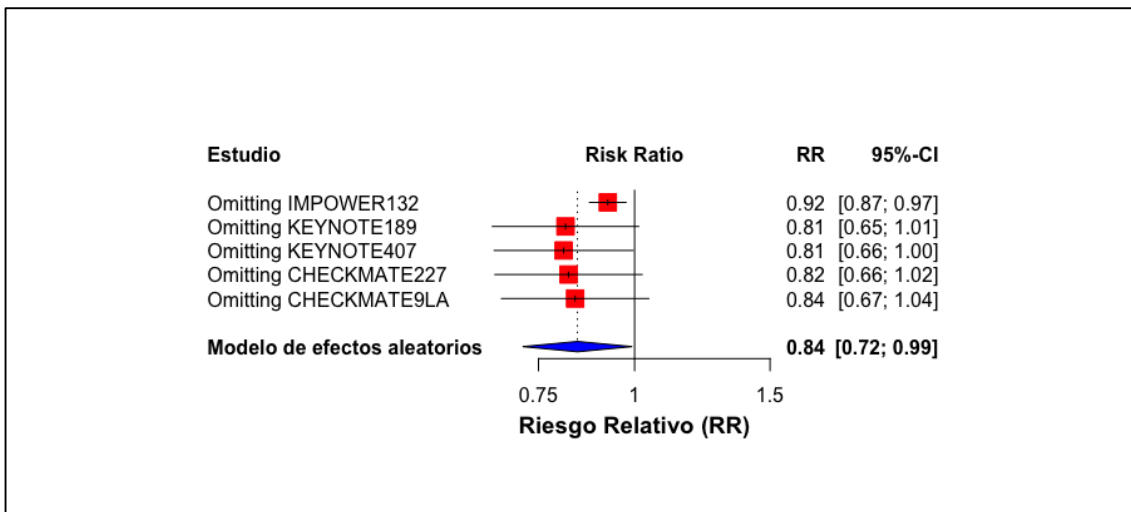
Anexo 69: Análisis de sensibilidad PFS población ITT CIT vs. quimioterapia convencional



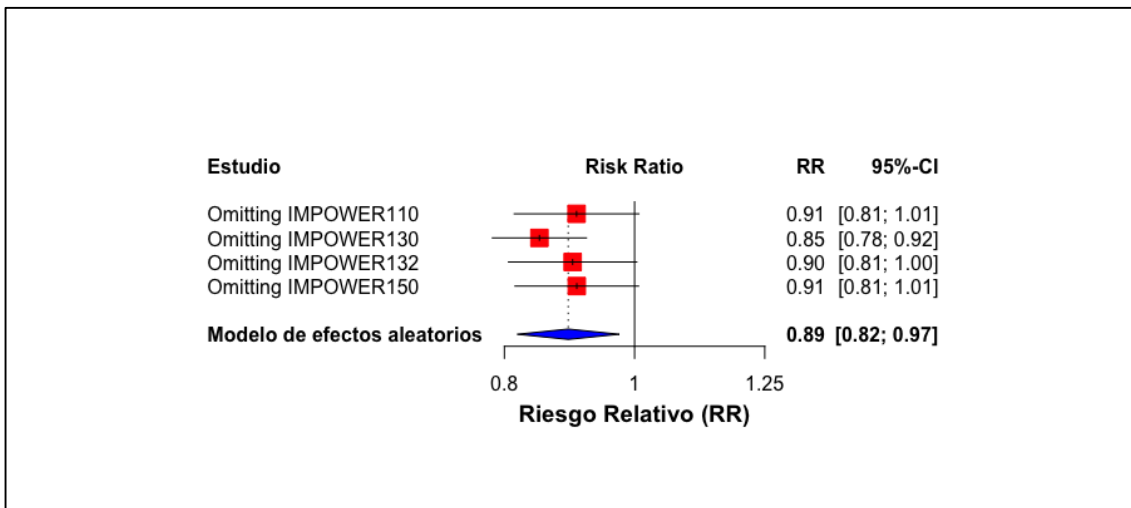
Anexo 70: Análisis de sensibilidad PFS población con expresión alta de PD-L1 CIT en monoterapia vs. quimioterapia convencional



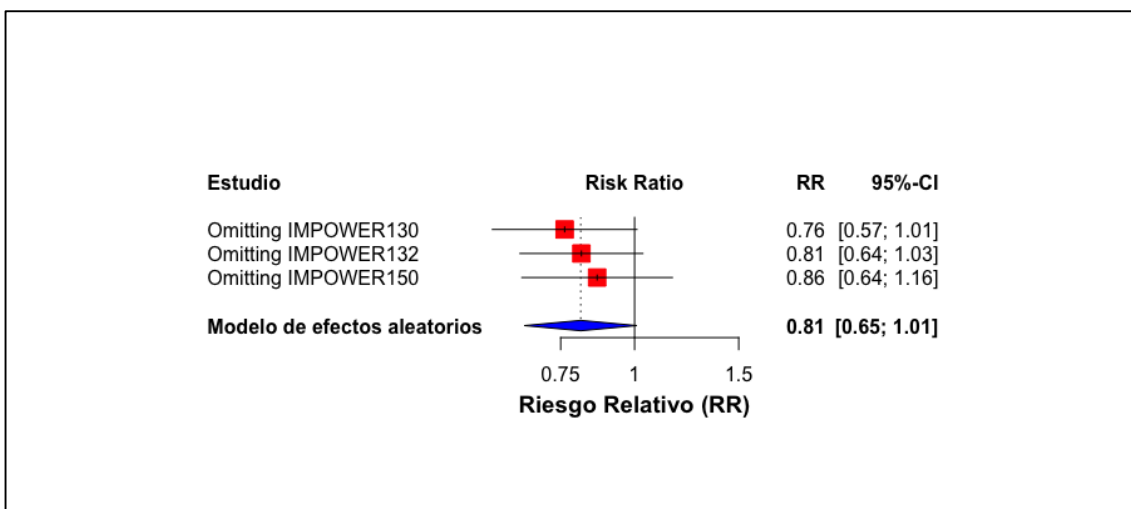
Anexo 71: Análisis de sensibilidad PFS población con expresión negativa de PD-L1 CIT en combinación vs. quimioterapia convencional



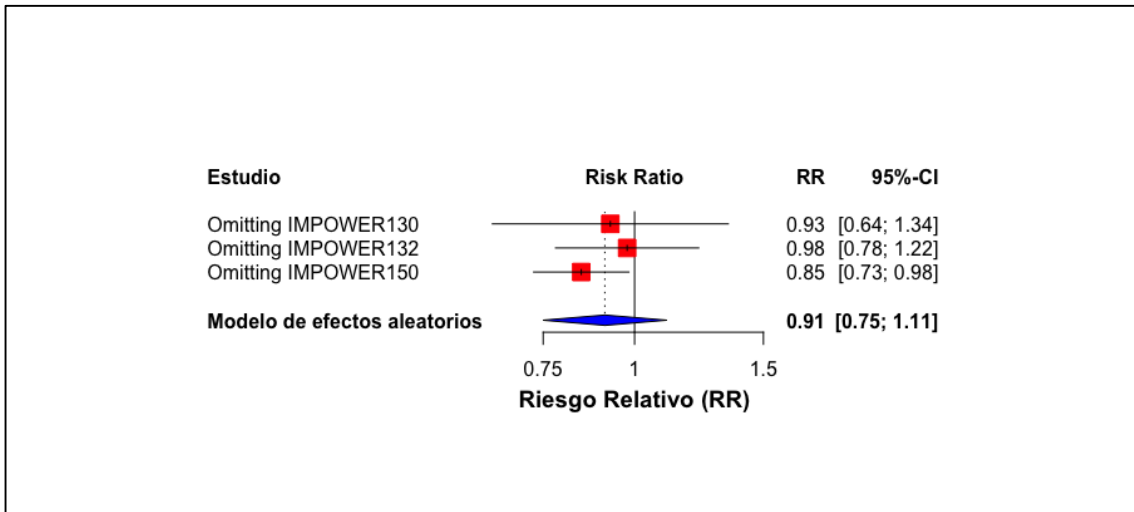
Anexo 72: Análisis de sensibilidad OS población ITT atezolizumab vs. quimioterapia convencional



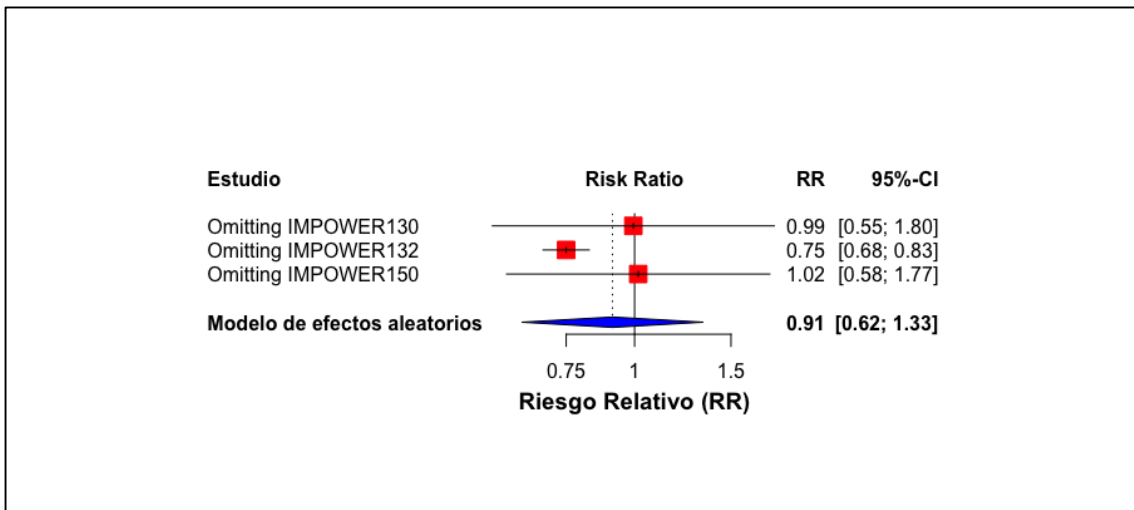
Anexo 73: Análisis de sensibilidad OS población con expresión alta de PD-L1 atezolizumab en combinación vs. quimioterapia convencional



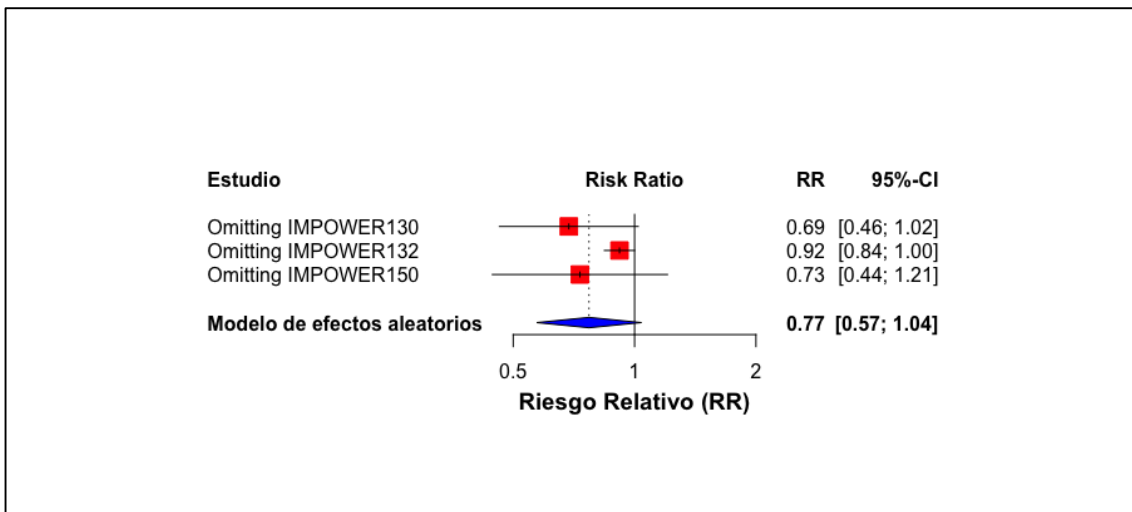
Anexo 74: Análisis de sensibilidad OS población con expresión negativa de PD-L1 atezolizumab en combinación vs. quimioterapia convencional



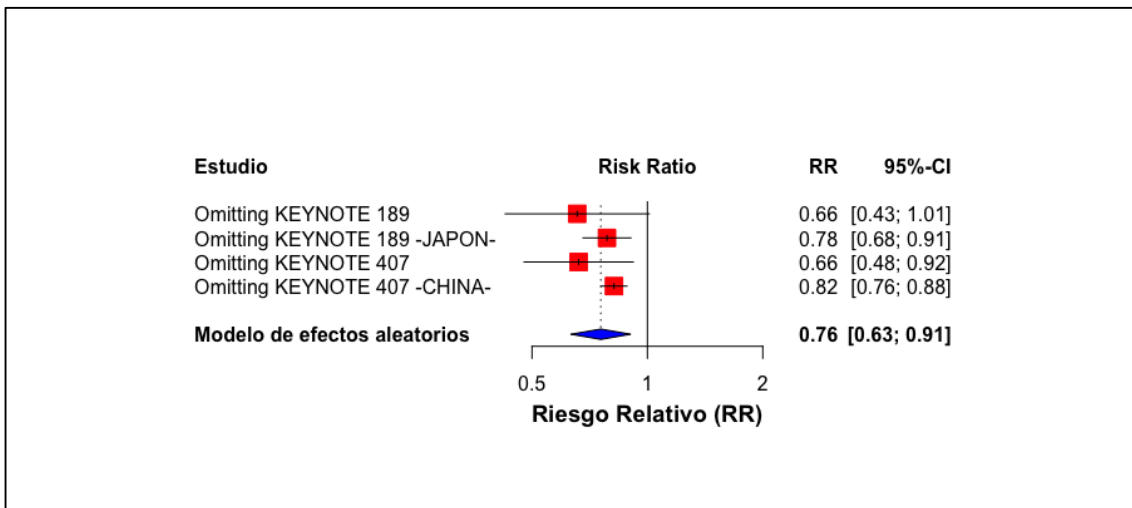
Anexo 75: Análisis de sensibilidad PFS población ITT atezolizumab vs. quimioterapia convencional



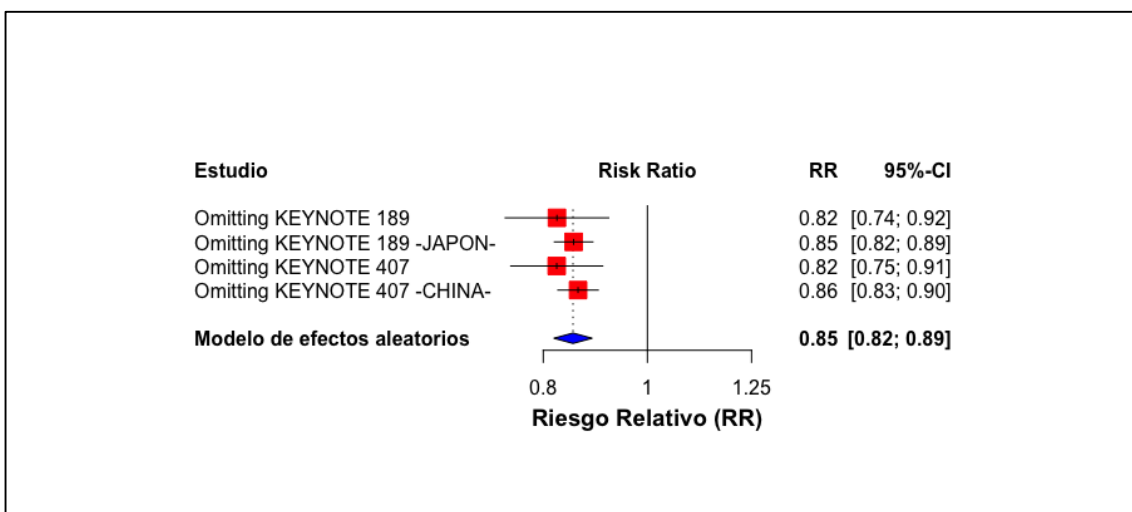
Anexo 76: Análisis de sensibilidad PFS población con expresión negativa de PD-L1 atezolizumab en combinación vs. quimioterapia convencional



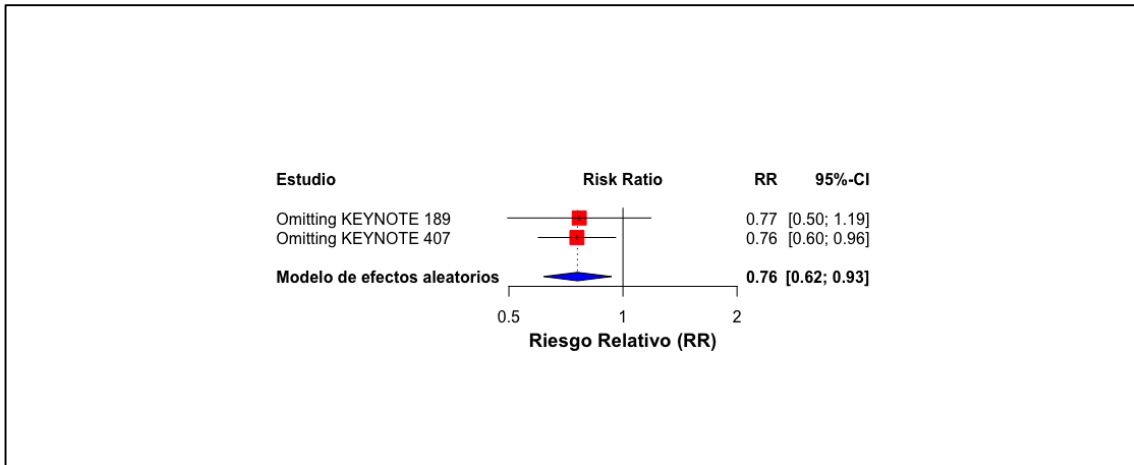
Anexo 77: Análisis de sensibilidad OS población ITT pembrolizumab vs quimioterapia convencional



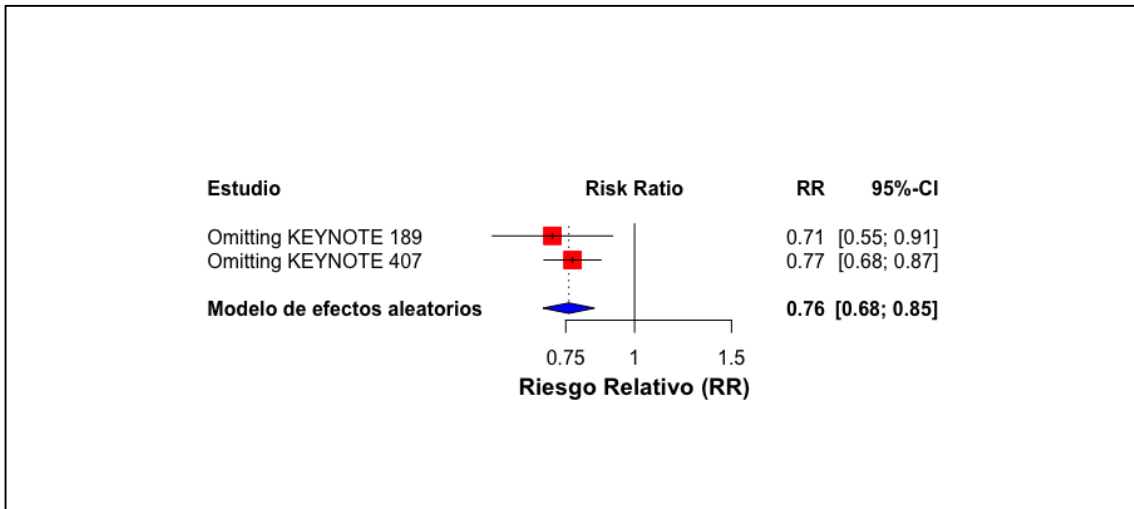
Anexo 78: Análisis de sensibilidad PFS población ITT pembrolizumab vs. quimioterapia convencional



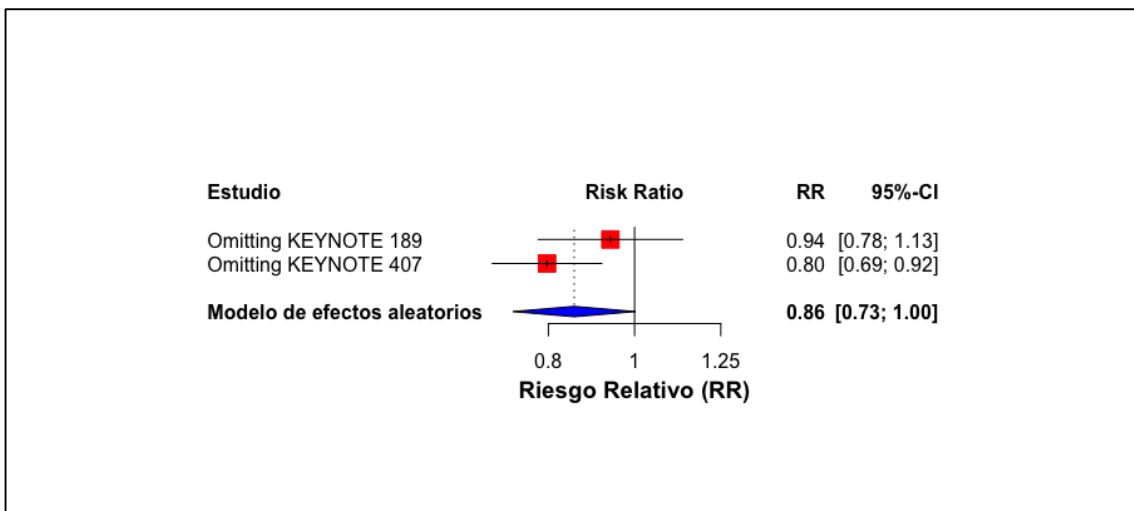
Anexo 79: Análisis de sensibilidad OS población con expresión alta de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. quimioterapia convencional



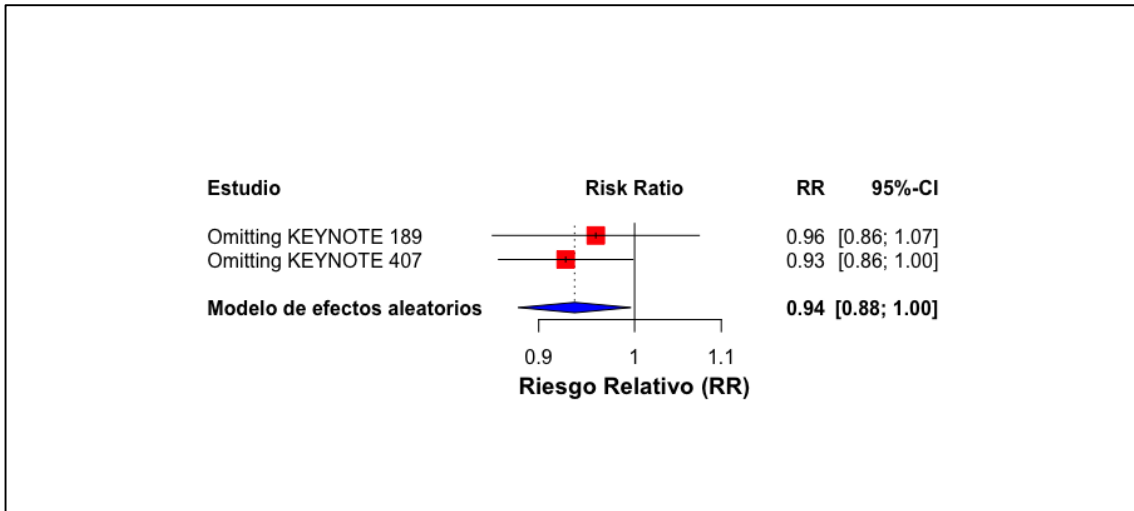
Anexo 80: Análisis de sensibilidad PFS población con expresión alta de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. quimioterapia convencional



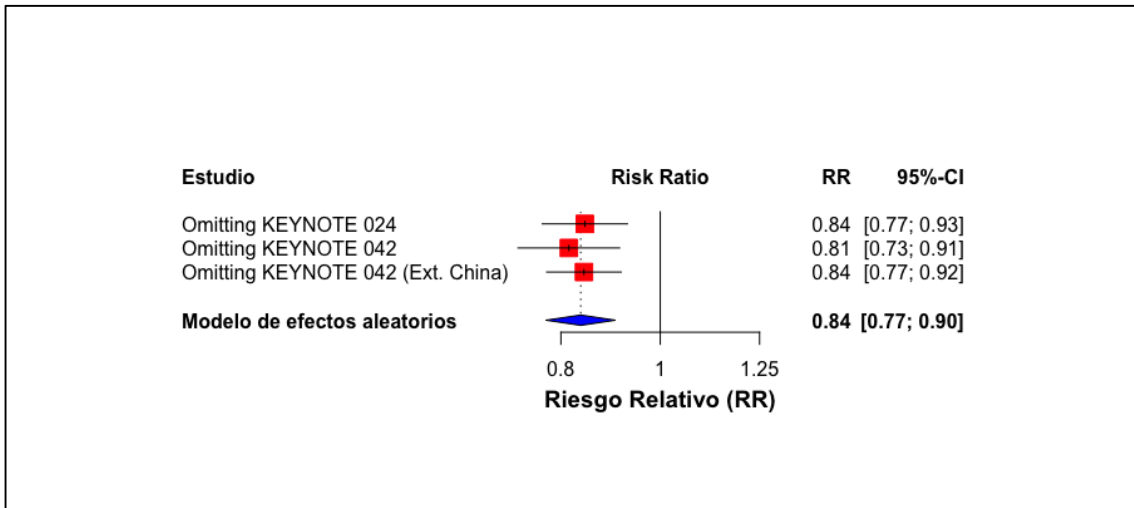
Anexo 81: Análisis de sensibilidad OS población con expresión negativa de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. quimioterapia convencional



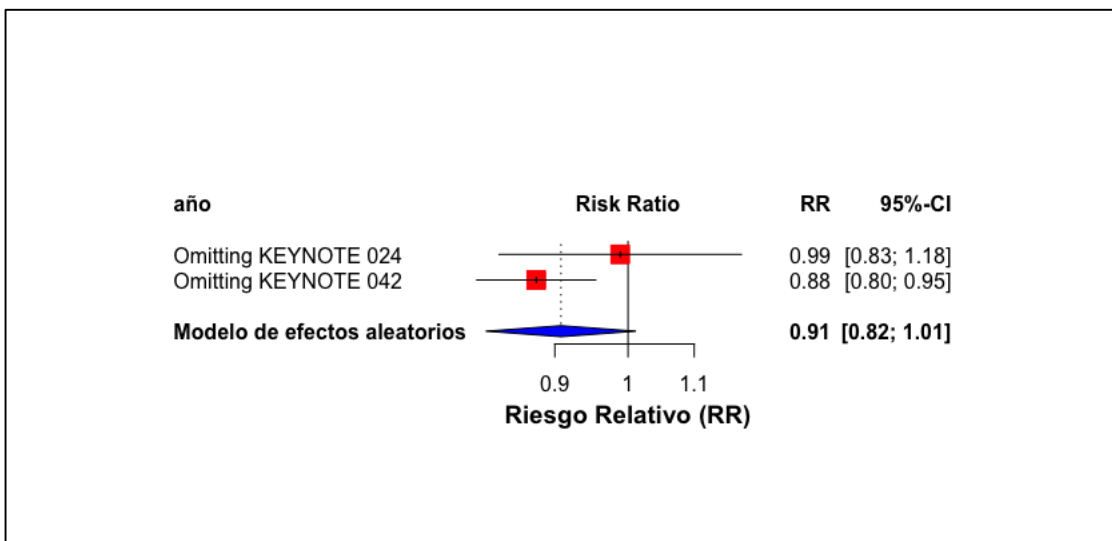
Anexo 82: Análisis de sensibilidad PFS población con expresión negativa de PD-L1 pembrolizumab en combinación vs. quimioterapia convencional



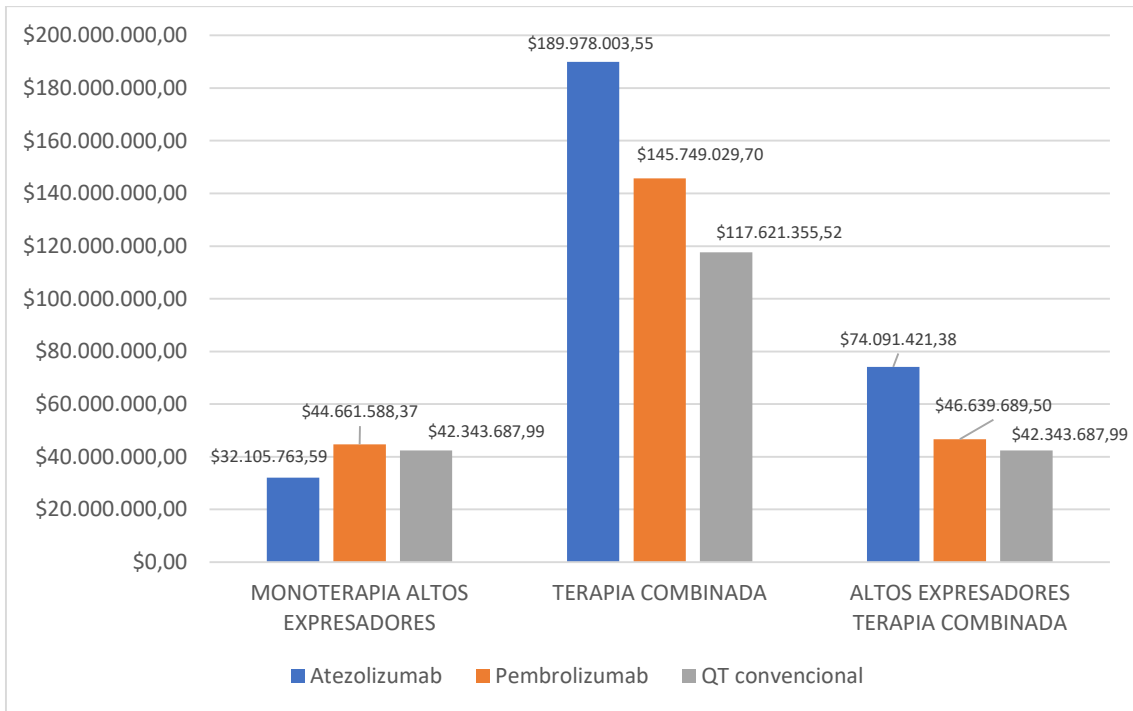
Anexo 83: Análisis de sensibilidad OS población pembrolizumab como monoterapia vs. quimioterapia convencional



Anexo 84: Análisis de sensibilidad PFS población pembrolizumab como monoterapia vs. quimioterapia convencional.



Anexo 85: Impacto presupuestario global en 3 escenarios, cálculo con precios techos de medicamentos



Anexo 86: Impacto presupuestario global en 3 escenarios, cálculo con precios techos de medicamentos

| | | | 2022 | 2023 | 2024 | IMPACTO TOTAL 3 AÑOS |
|---|---|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| Monoterapia | Atezolizumab | Población | 130 | 131 | 131 | \$32.105.763,59 |
| | | Costo de Intervención por año | \$81.847,74 | \$81.847,74 | \$81.847,74 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$10.672.401,61 | \$10.701.894,03 | \$10.731.467,94 | |
| | Pembrolizumab | Población | 107 | 107 | 108 | \$44.661.588,37 |
| | | Costo de Intervención por año | \$138.762,62 | \$138.762,62 | \$138.762,62 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$14.846.132,11 | \$14.887.158,33 | \$14.928.297,93 | |
| | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Población | 120 | 121 | 121 | \$42.343.687,99 |
| | | Costo de Intervención por año | \$116.943,07 | \$116.943,07 | \$116.943,07 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$14.075.629,84 | \$14.114.526,83 | \$14.153.531,31 | |
| Terapia combinada | Atezolizumab + QT | Población | 334 | 335 | 336 | \$189.978.003,55 |
| | | Costo de Intervención por año | \$188.882,46 | \$188.882,46 | \$188.882,46 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$63.151.326,27 | \$63.325.840,43 | \$63.500.836,85 | |
| | Pembrolizumab + QT | Población | 334 | 335 | 336 | \$147.299.732,09 |
| | | Costo de Intervención por año | \$146.450,30 | \$146.450,30 | \$146.450,30 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$48.964.476,24 | \$49.099.786,06 | \$49.235.469,79 | |
| | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Población | 334 | 335 | 336 | \$117.621.355,52 |
| | | Costo de Intervención por año | \$116.943,07 | \$116.943,07 | \$116.943,07 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$39.098.971,78 | \$39.207.018,98 | \$39.315.364,76 | |
| Terapia combinada solo altos expresadores | Atezolizumab + QT | Población | 130 | 131 | 131 | \$74.091.421,38 |
| | | Costo de Intervención por año | \$188.882,46 | \$188.882,46 | \$188.882,46 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$24.629.017,25 | \$24.697.077,77 | \$24.765.326,37 | |
| | Pembrolizumab + QT | Población | 107 | 107 | 108 | \$47.135.914,27 |
| | | Costo de Intervención por año | \$146.450,30 | \$146.450,30 | \$146.450,30 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$15.668.632,40 | \$15.711.931,54 | \$15.755.350,33 | |
| | Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab | Población | 120 | 121 | 121 | \$42.343.687,99 |
| | | Costo de Intervención por año | \$116.943,07 | \$116.943,07 | \$116.943,07 | |
| | | Impacto de la nueva droga | \$14.075.629,84 | \$14.114.526,83 | \$14.153.531,31 | |