

Evaluación del tratamiento con pembrolizumab del cáncer de pulmón a células no pequeñas avanzado y el melanoma cutáneo avanzado en el Uruguay

Fondo Nacional de Recursos
Unidad de Evaluación

Autores:

Dra Carolina Majó, Dra Mariana Guirado, Dr Abayubá Perna

Colaboradores:

Dr Fernando Correa, Dr José María Carissi, Dr Marie Anne Morín, Dr Daniel Pedroza y Contador Diego Scasso.

Noviembre de 2022

Contenido

INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	4
PRIMERA PARTE - CARCINOMA BRONCOPULMONAR	5
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS CÁNCER DE PULMÓN A CÉLULAS NO PEQUEÑAS	8
DISCUSIÓN	21
BIBLIOGRAFÍA.....	23
SEGUNDA PARTE - MELANOMA	25
METODOLOGÍA	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN	47
BIBLIOGRAFÍA.....	51

INTRODUCCIÓN

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es un organismo público no estatal, creado por Ley en Uruguay en el año 1979 y comenzó a funcionar en diciembre de 1980. Brinda cobertura financiera universal para procedimientos y medicamentos de alto precio, a todas las personas radicadas en el país vinculadas al Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), por lo que nuclea casi la totalidad de la cobertura de los pacientes a nivel nacional. La financiación se implementa mediante un sistema de autorización previa que requiere desde el prestador la aplicación de protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento definidos en base a evidencia científica y que se encuentran comprendidos en las normativas de cobertura.

El FNR incluye entre sus cometidos la evaluación de la medicina altamente especializada que financia, motivo por el cual se realizan evaluaciones de resultados de las distintas prestaciones.

Desde noviembre de 2011 el FNR brinda cobertura para el tratamiento del carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas (CPCNP) avanzado con erlotinib y gefitinib. Desde febrero de 2020 se incorpora a la cobertura el pembrolizumab y a partir de enero de 2022 el atezolizumab.

En lo que respecta al tratamiento del melanoma cutáneo el FNR brinda cobertura para el tratamiento desde marzo de 2019 con vemurafenib junto a cobimetinib (excepto cuando este último está contraindicado) y se incorpora posteriormente el pembrolizumab desde febrero de 2020.

En el informe actual se presentan los datos de la evaluación de los resultados del tratamiento del CPCNP y melanoma desde el inicio de la cobertura con un enfoque más específico en lo que respecta al pembrolizumab.

OBJETIVOS

a) General

Conocer los principales resultados de los pacientes a quienes se les realizó tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas y melanoma bajo cobertura del FNR, enfocado particularmente al tratamiento con pembrolizumab en ambas patologías.

b) Específicos

- Evaluar la supervivencia global y libre de progresión de los pacientes con CPCNP y melanoma avanzados bajo cobertura del FNR.
- Describir las características epidemiológicas y clínicas de estas poblaciones.
- Conocer la frecuencia y tipo de efectos adversos de los tratamientos bajo cobertura del FNR con especial atención en el pembrolizumab.

PRIMERA PARTE - CARCINOMA BRONCOPULMONAR

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de la cohorte histórica de pacientes en tratamiento con CPCNP mediante cobertura financiera del FNR, desde el inicio de la misma (noviembre de 2011) hasta el 31 de agosto de 2022. La evaluación se realizó con enfoque particular en el tratamiento con pembrolizumab que se incluye en la cobertura desde febrero de 2020. Se consideraron todas las solicitudes desde el inicio de la cobertura.

Para el análisis de supervivencia se excluyeron aquellos pacientes en los que no se haya documentado la autorización de al menos 1 dosis del fármaco tras la solicitud de tratamiento y aquellas solicitudes ingresadas luego del 31 de diciembre de 2021 a fin de que existiera un período mínimo de seguimiento de 6 meses.

Los datos se obtuvieron de los formularios de identificación, solicitud y dosis posteriores. Los datos de mortalidad se obtuvieron del Ministerio de Salud Pública y el Banco de Previsión Social.

La cobertura a través del FNR se establece para aquellos pacientes con estadio IIIB no operable o IV confirmado, para primera línea de tratamiento sistémico, con performance status con Kanofsky 1-2 y sin contraindicaciones para el uso del fármaco planteado.

Para el uso de erlotinib y gefitinib debe además presentar mutaciones del dominio tirosinquinasa del EGFR sin mutaciones de resistencia. Para el tratamiento con pembrolizumab o atezolizumab el paciente no debe presentar mutaciones del dominio tirosinquinasa del EGFR ni de AML4-ALK, con expresión de PD-L1 igual o mayor a 50% de las células tumorales. Se excluyen del tratamiento los pacientes con contraindicaciones para los fármacos o expectativa de vida menor a 3 meses. Se anexa la normativa con las

indicaciones de cobertura financiera a través del FNR para el tratamiento sistémico del CPCNP incluyendo todos los fármacos ⁽¹⁾.

Los protocolos de tratamiento que se realizan son en base a erlotinib 150 mg v/o día, gefitinib 250 mg v/o día, pembrolizumab 200 mg i/v cada 3 semanas o con atezolizumab 1200 mg i/v cada 3 semanas. En todos los casos se autoriza tratamiento hasta progresión lesional y/o intolerancia.

Variables y eventos analizados:

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Cobertura
- Tabaquismo
- Comorbilidad: hipertensión arterial (HTA), diabetes.
- Cardiopatía: se incluyó en este antecedente el reporte de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.
- Índice de masa corporal (IMC): se calculó según: peso (kg)/talla (m²). Se consideró la categorización del IMC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cual clasifica el IMC en: bajo peso con IMC menos de 18,5 kg/m²; normopeso con IMC \geq 18,5 y $<$ 25 kg/m²; sobrepeso \geq 25 y $<$ 30 kg/m² y obesidad \geq 30 kg/m². ⁽²⁾
- Situación clínica: se consideró si se trataba de un debut de la enfermedad, de recaída tras cirugía, de recaída pos tratamiento sistémico adyuvante y otras situaciones.
- Capacidad funcional: se valoró a través del Índice de Karnofsky.
- Topografía y número de territorios metastásicos afectados. En el caso de las metástasis encefálicas se clasificaron en controladas o no controladas.
- Estadificación a través del sistema de estadificación TNM desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC). ⁽³⁾

- Progresión: se consideró que existía progresión cuando la misma fue reportada por el médico tratante o cuando existió decisión del mismo de suspender el tratamiento en ausencia de intolerancia.
- Eventos adversos: se clasificaron teniendo en cuenta el parénquima afectado y la gravedad de los mismos.
- Supervivencia global definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento (fecha de autorización por el FNR) hasta el fallecimiento por cualquier causa (evento) o hasta el fin del seguimiento (censura).

Análisis estadístico:

Para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas y medias, desvío estándar, medianas, rangos e intervalos de confianza al 95% (IC95%) para las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis de supervivencia para el evento muerte y para el evento progresión mediante el método de Kaplan Meier. Se calcularon las medianas de supervivencia para ambos eventos. Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizó el método de log Rank.

Para el cálculo de la mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan – Meier invertido.

Se utilizó un nivel de significación de alfa del 5 %. Para el análisis se utilizó el software Stata 17.0.

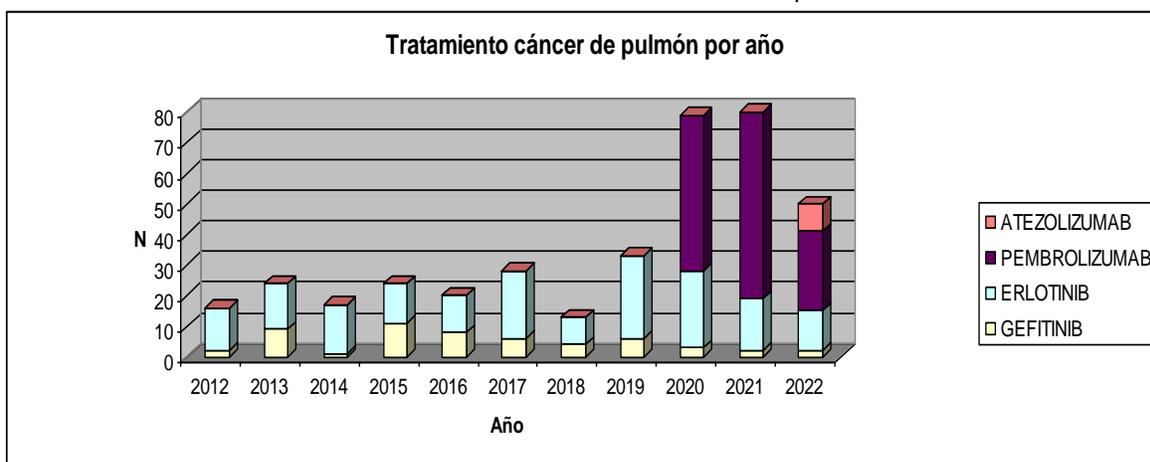
RESULTADOS CÁNCER DE PULMÓN A CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Desde el inicio de la cobertura se autorizó tratamiento para 384 pacientes con CPCNP. En la **tabla 1** se presentan los datos para cada uno de los diferentes fármacos incluidos en la cobertura. En la **gráfica 1** se presentan los datos por año en el que fueron autorizados.

Tabla 1. Tratamiento para CPCNP con cobertura del FNR

Fármaco	N	Porcentaje
Gefitinib	54	14,1
Erlotinib	183	47,7
Pembrolizumab	138	35,9
Atezolizumab	9	2,3
Total	384	100

Gráfico 1. Tratamientos de CPCNP por año



Las características de la población analizada se presentan en la **tabla 2** para el total de la población y por tratamiento realizado. Se destaca que la media de edad es de 63,9 años (desvío estándar de 0,6 años) y que predominan las pacientes de sexo femenino (52,9%) particularmente en el caso de gefitinib y erlotinib (64,8 y 59,6% respectivamente).

Tabla 2. Características de la población autorizada con diagnóstico de CPCNP.

	Gefitinib (n= 54)	Erlotinib (n=183)	Atezolizumab (n=9)	Pembrolizumab (n=138)	Todos (n=384)
Sexo femenino n (%)	35 (64,8)	109 (59,6)	2 (22,2)	57 (41,3)	203 (52,9)
Media de edad en años (DE)	63,3 (1,6)	64,7 (0,9)	63,7 (3)	63,2 (0,9)	63,9 (0,6)
Cobertura privado n (%)	44 (81,5)	150 (82)	8 (88,9)	113 (81,9)	315 (82)
Procedencia Interior n (%)	24 (44,4)	80 (43,7)	3 (33,3)	61 (44,2)	168 (43,8)
IMC media (DE)	25,6 (0,6)	25,4 (0,4)	25,8 (1,2)	25,2 (0,4)	23,4 (0,25)
Obesidad n (%)	4 (8,7)	13 (7,9)	1 (11,1)	18 (13,5)	36 (10,2)
Tabaquismo n (%)	5 (9,3)	23 (12,6)	3 (33,3)	43 (31,2)	74 (19,3)
Karnofsky Actividad irrestricta n(%)	36 (67,9)	124 (70,1)	8 (88,9)	94 (69,6)	262 (70,1)
Situación clínica debut n (%)	42 (77,8)	143 (78,1)	7 (77,8)	105 (76,1)	297 (77,3)
Estadio IV n (%)	46 (85,2)	167 (92,3)	7 (77,8)	127 (92,7)	347 (91,1%)
Metástasis SNC n (%)	6 (11,1)	26 (14,2)	1 (11,1)	25 (18,1)	58 (15,1)
Metástasis ganglionares n (%)	29 (53,7)	59 (32,2)	6 (66,7)	66 (47,8)	160 (41,7)
Metástasis hepáticas n (%)	7 (13)	13 (7,1)	0	11 (8)	31 (8,1)
Metástasis óseas n (%)	12 (22,2)	49 (26,8)	0	27 (19,6)	88 (22,9)
Metástasis pulmonares n (%)	19 (35,2)	76 (41,5)	3 (33,3)	47 (34,1)	145 (37,8)
Metástasis pleurales n (%)	13 (24,1)	54 (29,5)	1 (11,1)	24 (17,4)	92 (24)
Metástasis otras n (%)	2 (3,7)	5 (2,7)	2 (22,2)	14 (10,1)	23 (6)
Número de territorios metastásicos Media (DE)	1,5 (0,6)	1,4 (0,6)	1,3 (0,5)	1,4 (0,6)	1,4 (0,6)

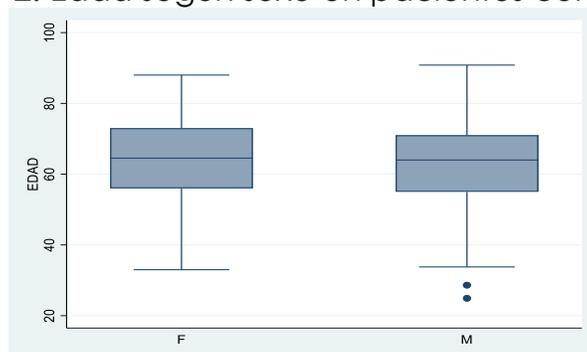
DE: desvío estándar, IMC: índice de masa corporal, SNC: Sistema nervioso central. IMC y obesos n=353 Karnofsky n=374.

El antecedente de diabetes estuvo presente en el 6,25% de los pacientes (n=24).

El antecedente de cardiopatía en 18 (4,7%)

El antecedente de hipertensión arterial (HTA) estuvo presente al momento de la solicitud en 109 pacientes (28,4%).

Gráfico 2. Edad según sexo en pacientes con CPCNP



En el **gráfico 2** se presentan la relación entre la edad y el sexo, se destaca que no existieron diferencias significativas al analizar la edad según el sexo del paciente ($p=0,45$, test de medianas). En la **tabla 3** se presentan los pacientes con CPCNP en tratamiento a través del FNR según procedencia y cobertura asistencial ($p=0,018$, test de chi cuadrado).

Tabla 3. Distribución de pacientes según procedencia y cobertura asistencial

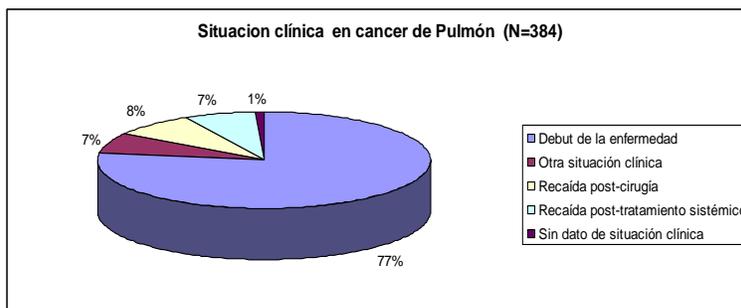
	Público n (%)	Privado n (%)	Total n (%)
Montevideo	30 (13,9)	186 (86,1)	216 (100)
Interior	39 (23,2)	129 (76,8)	168 (100)
Total	69 (18)	315 (82)	384 (100)

En a **tabla 4** y en el **gráfico 3** se presenta la situación clínica de los pacientes al momento de la solicitud del tratamiento. Más de dos terceras parte de los pacientes se encontraban en el debut de la enfermedad.

Tabla 4. Situación clínica al momento de la solicitud del tratamiento de CPCNP (todos los tratamientos)

Situación clínica	N	Porcentaje
Debut	297	77,3
Recaída post cirugía	31	8,1
Recaída post tratamiento sistémico	27	7
Otro	26	6,8
Sin dato	3	0,8
Total	384	100

Gráfico 3. Situación clínica al momento de la solicitud



Supervivencia

Para el análisis de supervivencia se incluyeron un total de 298 personas dado que se consideraron sólo aquellos tratamientos autorizados previo al 31 de diciembre de 2021 y en los que se hubiese documentado la autorización de al menos una dosis del fármaco tras la solicitud. La mediana de seguimiento para supervivencia fue de 37,4 meses desde la indicación fármaco.

En cuanto a la supervivencia, cuando se considera el tiempo desde la autorización del fármaco, se destaca que la mediana de la misma fue de 18,0 meses con intervalo de confianza al 95% de 15,0 a 21,2 meses. En el **gráfico 4** se presentan las curvas de supervivencia según el tratamiento recibido y en la **tabla**

5 los datos de la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza según tratamiento recibido.

Gráfico 4. Supervivencia de pacientes con CPCNP según tratamiento

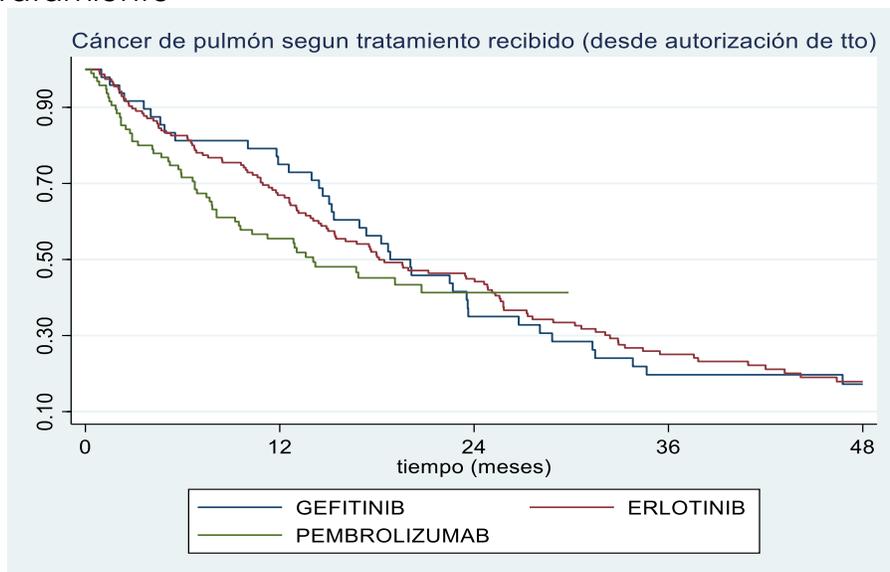


Tabla 5. Mediana de supervivencia en meses según tratamiento recibido

Medicamento	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS	p
Gefitinib	48	41	18,8	15,0 – 23,6	0,662
Erlotinib	155	121	18,1	14,9 – 24,9	
Pembrolizumab	95	52	14,1	9,2 – .	

En la **tabla 6** se muestran la supervivencia para cada uno de los medicamentos a 6, 12 y 24 meses. No se incluyen los tratamientos con atezolizumab dado que no existe tiempo de seguimiento suficiente.

Tabla 6. Supervivencia a 6, 12 y 24 meses según tratamiento

Medicamento	Tiempo en meses	Supervivencia % (IC al 95%)
Gefitinib	6	81,3 (67,1 – 89,8)
	12	75,0 (60,2 – 85,0)
	24	35,0 (21,9 – 48,4)
Erlotinib	6	82,6 (75,6 – 87,7)
	12	66,9 (58,9 – 73,7)
	24	44,9 (36,8 – 52,7)
Pembrolizumab	6	71,6 (61,4 – 79,5)
	12	55,5 (44,9 – 64,9)
	24	41,3 (30,4 – 51,8)

En el **gráfico 5** se presenta la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento con fármacos a través del FNR para CPCNP según la situación clínica al momento de la solicitud y en la **tabla 7** los datos correspondientes respecto a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza.

Gráfico 5. Supervivencia de pacientes con CPCNP según situación clínica

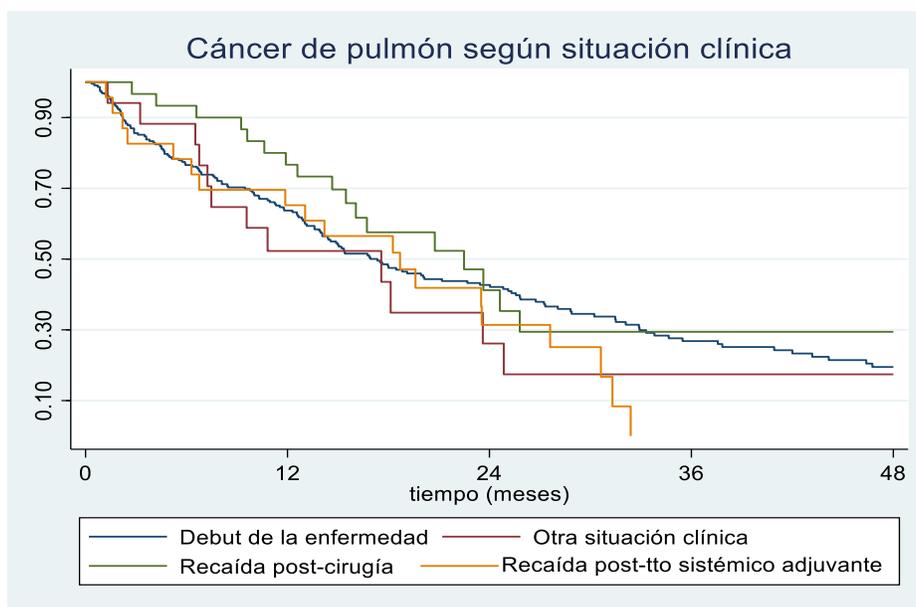


Tabla 7. Mediana de supervivencia en meses según situación clínica

Situación clínica	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS	p
Debut de la enfermedad	222	160	17,3	14,1 - 22,7	0,489
Recaída post-cirugía	30	17	22,5	14,7 - 25,8	
Recaída post-tratamiento sistémico adyuvante	23	19	18,7	6,8 - 27,6	
Otra situación clínica	17	13	17,6	6,8 - 24,9	

En cuanto a la progresión de la enfermedad se valoró la mediana de tiempo en meses a la progresión que fue de 11,4 meses con un intervalo de confianza al 95% de 9,6 a 13,4 meses. En el **gráfico 6** se presenta la supervivencia libre de progresión del CPCNP según el tratamiento recibido y en la **tabla 8** los datos correspondientes respecto a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza.

Gráfico 6. Supervivencia libre de progresión del CPCNP según tratamiento

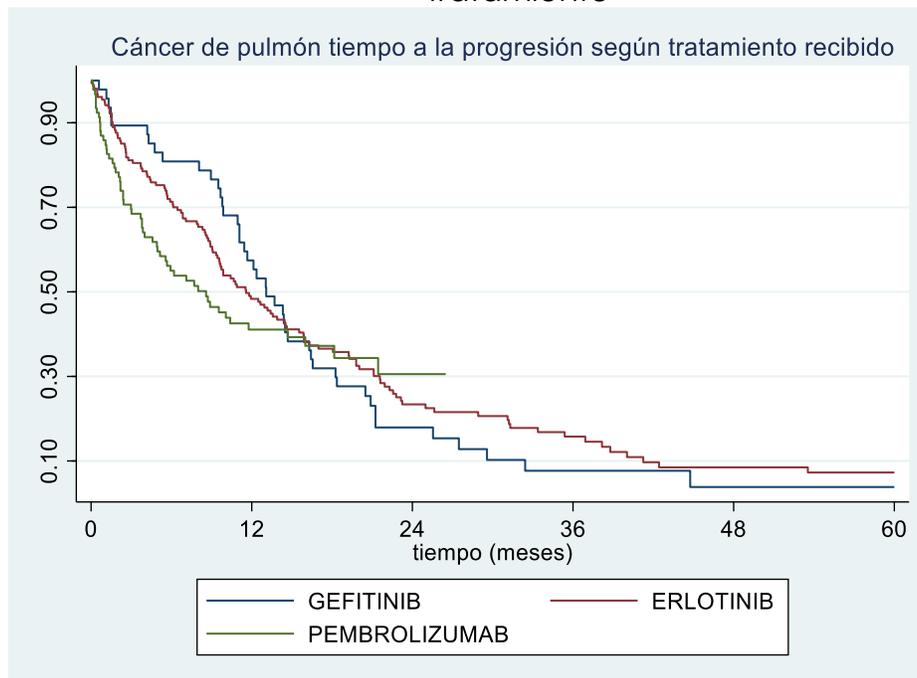


Tabla 8. Supervivencia libre de progresión del CPCNP según tratamiento

Supervivencia libre de progresión	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana (meses)	IC 95% LI -LS	p
Gefitinib	47	44	13,1	11,1 – 16,3	0,600
Erlotinib	154	128	11,6	9,4 – 14,5	
Pembrolizumab	92	56	8,6	4,9 – 14,7	

En la **tabla 9** se muestran la supervivencia libre de progresión a 6, 12 y 24 meses en CPCNP para cada uno de los tratamientos.

Tabla 9. Supervivencia libre de progresión en CPCNP a 6, 12 y 24 meses según tratamiento

Medicamento	Tiempo en meses	supervivencia libre de progresión % (IC al 95%)
Gefitinib	6	80,9 (66,4 – 89,5)
	12	57,5 (42,2 – 70,1)
	24	17,9 (8,4 – 30,4)
Erlotinib	6	71,3 (63,5 – 77,8)
	12	48,4 (40,2 – 56,1)
	24	23,4 (16,6 – 30,9)
Pembrolizumab	6	55,0 (44,2 -64,6)
	12	41,1 (30,6 -51,3)
	24	30,6 (18,9 -43,0)

Efectos adversos

Se presentaron en 27 pacientes en total: 25 presentaron un evento adverso y 2 pacientes presentaron 2 eventos adversos.

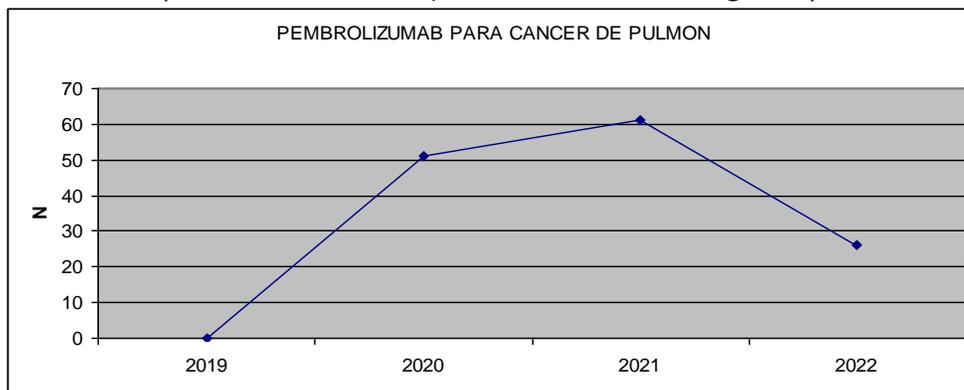
De los eventos adversos reportados se destaca que 19 de ellos fueron efectos adversos cutáneos (70,4%), 7 digestivos (25,9%) y en un caso evento adverso de carácter infeccioso (3,7%).

Pembrolizumab

Respecto al uso de pembrolizumab en pacientes con CPCNP avanzado se destaca que en total se autorizaron 138 tratamientos. En el **gráfico 7** se presenta

la distribución de tratamientos por año de solicitud del mismo desde el inicio de la cobertura.

Gráfico 7. Número de tratamientos con pembrolizumab para CPCNP según año (el año 2022 incluye hasta el 31 de agosto).



La media de edad fue de 63,2 años con desvío estándar de 0,6 años. Correspondieron a sexo femenino el 41,3% de los pacientes (57 pacientes). El 69,6% (94 pacientes) presentaba actividad irrestricta según índice de Karnofsky. La media de IMC fue de 23,4 Kg/m² (DE 0,25 Kg/m²).

Se destaca que se registró el antecedente de tabaquismo en el 31,2% (43 pacientes).

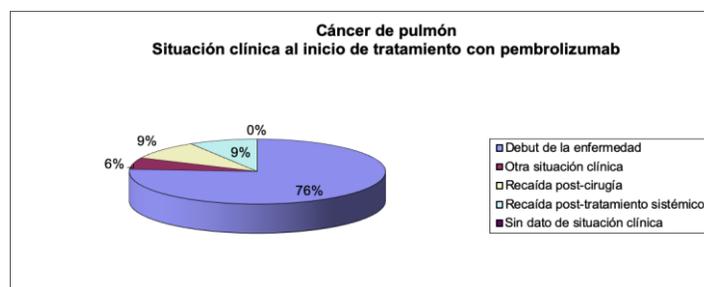
En 81,9% de los pacientes la cobertura asistencial correspondió al subsector privado (113 pacientes). En total 61 pacientes eran procedentes del interior del país (44,2%). En la **tabla 10** se presenta la distribución de los tratamientos con pembrolizumab para CPCNP según el departamento de residencia del paciente.

Tabla 10. Pacientes que recibieron cualquier tratamiento para CPCNP y pembrolizumab para CPCNP según procedencia

		N (%)	Pembrolizumab
Departamento - Frecuencia (%)		N=384	N=138
1	Artigas	1 (0,3)	-
2	Canelones	55 (14,3)	24 (17,4)
3	Cerro Largo	5 (1,3)	3 (2,2)
4	Colonia	12 (3,1)	3 (2,2)
5	Durazno	5 (1,3)	-
6	Flores	2 (0,5)	-
7	Florida	7 (1,8)	2 (1,4)
8	Lavalleja	7 (1,8)	1 (0,7)
9	Maldonado	22 (5,7)	7 (5,1)
10	Montevideo	216 (56,3)	77 (55,8)
11	Paysandú	8 (2,1)	4 (2,9)
12	Río Negro	2 (0,5)	-
13	Rivera	4 (1,0)	3 (2,2)
14	Rocha	4 (1,0)	3 (2,2)
15	Salto	7 (1,8)	1 (0,7)
16	San José	9 (2,4)	3 (2,2)
17	Soriano	11 (2,9)	3 (2,2)
18	Tacuarembó	6 (1,6)	4 (2,9)
19	Treinta y Tres	1 (0,3)	-

En el **gráfico 8** se presenta la situación clínica al inicio del tratamiento con pembrolizumab para CPCNP, se destaca que 76,1% de los pacientes se encontraban en el debut de la enfermedad.

Gráfico 8. Situación clínica al inicio de tratamiento con pembrolizumab



En la **tabla 11** se especifica el estadio de la enfermedad al momento de la solicitud del tratamiento con pembrolizumab en los pacientes con CPCNP, encontrando que el 92,7% se encontraba en estadio IV.

Tabla 11. Estadío de la enfermedad

Estadío	N (%)
III A	6 (4,4)
III B	4 (2,9)
IV	127 (92,7)
Total	137 (100)

Respecto a las metástasis al momento de la solicitud del tratamiento la mediana de territorios afectados fue de 1,4 (DE 0,6). En la **tabla 12** se presentan las metástasis según territorios afectados.

Tabla 12. Metástasis según territorio

Territorio considerado	N (%)
Metástasis óseas	27 (19,6%)
Metástasis hepáticas	11 (8%)
Metástasis encefálicas	25 (18%)
Metástasis pleurales	24 (17,4%)
Metástasis ganglionares	66 (47,8%)
Metástasis otras	14 (10,1%)

Supervivencia

Para el análisis de supervivencia se incluyeron un total de 95 personas dado que se consideraron sólo aquellos tratamientos solicitados previo al 31 de diciembre de 2021 y en los que se hubiese documentado la autorización de al menos una dosis del fármaco tras la solicitud inicial.

En cuanto a la supervivencia, cuando se considera el tiempo desde la autorización del fármaco, se destaca que la mediana de la misma fue de 14,1 meses con intervalo de confianza al 95% con LI de 9,2 meses y LS no alcanzado. En el **gráfico 9** se presenta las curvas de supervivencia para pacientes con CPCNP tratados con pembrolizumab y en la **tabla 13** sus datos de la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza. Hubieron 6 pacientes que habían iniciado tratamiento con pembrolizumab para CPCNP previo al inicio de la cobertura financiera del FNR a través de recurso de amparo. La exclusión de estos 6 pacientes no modifica el valor de mediana de supervivencia.

Gráfico 9. Supervivencia para pacientes con CPCNP tratados con pembrolizumab

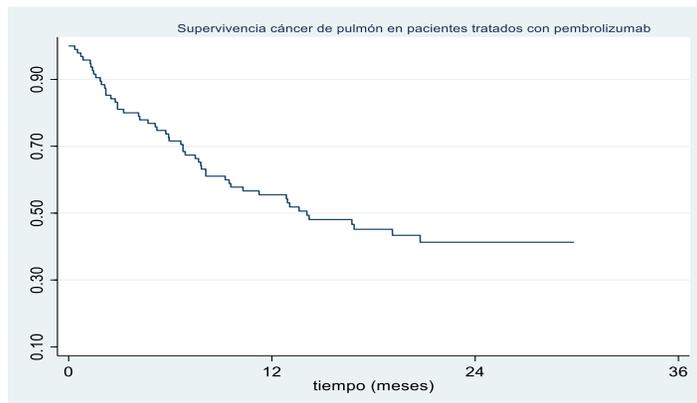


Tabla 13. Mediana de supervivencia en meses desde la autorización para pacientes tratados con pembrolizumab.

Supervivencia	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS
Pembrolizumab	95	52	14,1	9,2 – .

En la **tabla 14** se muestra la supervivencia para los pacientes con CPCNP bajo tratamiento con pembrolizumab a 6, 12 y 24 meses.

Tabla 14. Supervivencia a 6, 12 y 24 meses para pacientes con CPCNP bajo tratamiento con pembrolizumab

Medicamento	Tiempo en meses	supervivencia % (IC al 95%)
	6	71,6 (61,4 – 79,5)
	12	55,5 (44,9 – 64,9)
	24	41,3 (30,4 – 51,8)

En cuanto a la progresión de la enfermedad se valoró la mediana de tiempo en meses a la progresión que fue de 8,6 meses con un intervalo de confianza al 95% de 4,9 – 14,7 meses.

En el **gráfico 10** se presenta la supervivencia libre de progresión para CPCNP para pacientes bajo tratamiento con pembrolizumab y en la **tabla 15** los datos

correspondientes respecto a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza.

Gráfico 10. Supervivencia libre de progresión en pacientes con CPCNP bajo tratamiento con pembrolizumab

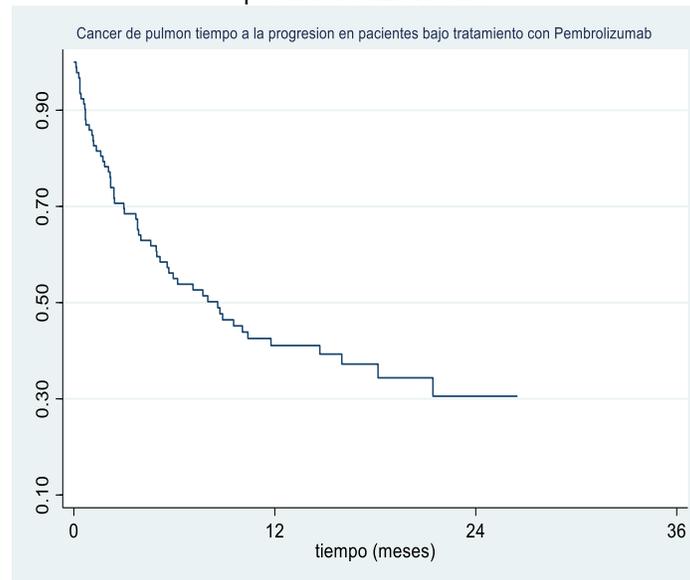


Tabla 15. Supervivencia libre de progresión desde autorización del tratamiento con pembrolizumab para pacientes con CPCNP

Supervivencia libre de progresión	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana (meses)	IC 95% LI -LS
Pembrolizumab	92	56	8,6	4,9 – 14,7

En la **tabla 16** se muestran la supervivencia libre de progresión a 6, 12 y 24 meses en pacientes con CPCNP tratados con pembrolizumab.

Tabla 16. Supervivencia libre de progresión a 6, 12 y 24 meses en pacientes con CPCNP tratados con pembrolizumab

Medicamento	Tiempo en meses	Supervivencia libre de progresión % (IC al 95%)
Pembrolizumab	6	55,0 (44,2 -64,6)
	12	41,1 (30,6 -51,3)
	24	30,6 (18,9 -43,0)

Efectos secundarios

En sólo 1 de los pacientes se reportó la existencia de efectos adversos (0,8%).

DISCUSIÓN

Se observa un marcado incremento en el número de tratamientos por año para CPCNP desde 2020 tras la inclusión de pembrolizumab/atezolizumab.

Existió una elevada proporción de pacientes procedentes del subsector privado de salud (82% del total) que superó la proporción de pacientes con cobertura en el subsector privado (59,4% para el 2018). ⁽³⁾

La proporción de pacientes procedentes del interior del país fue menor a la proporción de la población correspondiente según la distribución de la población (43,8 % en la presente cohorte respecto a 60% según datos del INE). ⁽⁵⁾

El antecedente de tabaquismo fue reportado en sólo 19,3% como antecedente, lo cual probablemente se vincule a subreporte dado que para el año 2014 el 22,2% de la población de 15 o más años declaró ser fumador actual según la encuesta continua de hogares. ⁽⁶⁾

La mayor parte de los pacientes presentaron estadio IV (metastásico) al momento de la solicitud (91,1%) con una media de 1,4 territorios metastásicos.

La mayor parte de los pacientes (77,3%) se encontraba en el debut de la enfermedad.

La mediana de supervivencia fue de 18 meses en la presente evaluación. En un reporte previo en nuestro país (año 2004) la mediana de supervivencia en pacientes con CPCNP EIV fue de 7 meses con QT+RT, 3,25 meses con RT y de 2 meses con tratamiento sintomático y en otro trabajo (año 2000) con pacientes con EIII irreseccable en primera línea de tratamiento la mediana de supervivencia fue de 5 meses. ⁽⁷⁻⁸⁾

La supervivencia libre de progresión a 24 meses fue de 17,9% para los pacientes tratados con gefitinib, 23,4% para aquellos tratados con erlotinib y de 30,6% para aquellos tratados con pembrolizumab.

Los eventos adversos reportados fueron muy escasos en general.

En cuanto a tratamiento con pembrolizumab para CPCNP en promedio se autorizaron 4,5 tratamientos por mes con pembrolizumab para CPCNP.

En 31,2% de los pacientes tratados con pembrolizumab se reportó antecedente de tabaquismo.

La mayor parte de los pacientes (92,7%) tratados con pembrolizumab correspondió a estadio IV, siendo más frecuentes las metástasis ganglionares, pulmonares, óseas, pleurales y del SNC.

Predominaron los pacientes con debut de la enfermedad (similar a los estudios que se llevaron a cabo con pacientes en primera línea en la mayor parte de los casos).⁽⁹⁾

La mediana de supervivencia correspondió a 14,1 meses, algo menor a lo reportado en los ensayos clínicos 15,9- 22 meses. Estudios vida real reportan supervivencia entre 12,7 y 18,4 meses. ⁽¹⁰⁻¹³⁾

La mediana de supervivencia libre de progresión bajo tratamiento con pembrolizumab fue de 8,6 meses que se correspondió con los resultados reportados de ensayos clínicos: 6,4-8,8 meses. En estudios de vida real se reportan supervivencias de 6,2 -8 meses libres de progresión. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Los eventos adversos reportados fueron muy escasos con pembrolizumab lo que probablemente se vincula al menos en parte a subreporte de los mismos. En la literatura con pembrolizumab en CPCNP se reporta entre 22 y 33% de eventos adversos en monoterapia. ⁽⁹⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Fondo Nacional de Recursos (2021): "Tratamiento Sistémico del Cáncer de Pulmón Metastásico. Normativa de cobertura". Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_tra_t_canpulmon.pdf Consultado el 7 de noviembre de 2022.
2. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> Consultado el 6/6/2022.
3. Cancer staging system. American Joint Committee on Cancer. Disponible en: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/> Consultado el 25 de octubre de 2022.
4. Ministerio de Salud Pública Informe de cobertura poblacional del SNIS según prestador. Área Economía de la Salud 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Informe%20Cobertura%20poblacional%20del%20SNIS%20seg%C3%BAAn%20prestador%202018.pdf> Consultado el 1 de noviembre de 2022.
5. Instituto Nacional de Estadística 2014. Disponible en www.ine.gub.uy. Consultado el 1 de noviembre de 2022.
6. Encuesta Continua de Hogares. Principales resultados 2014. Disponible en: <https://www.ine.gub.uy/encuesta-continua-de-hogares> Consultado el 1 de noviembre de 2022.
7. Suarez L, Delgado L, Afonso Y et al. Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV. Posible beneficio de la quimioterapia en la práctica asistencial. Rev. Méd. Urug. 2004;20(3):187-192. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-

[03902004000300004&lng=es&nrm=iso](https://www.fondonacionalderecursos.gub.uy/consultas/03902004000300004&lng=es&nrm=iso) Consultado el 1 de noviembre de 2022.

8. Delgado L, Suárez L, Afonso Y et al. Cáncer broncopulmonar a células no pequeñas estadio III irresecable: ¿cuál es la sobrevida en la práctica asistencial?. Rev Med Uruguay 2000;16:193-200. Disponible en: <https://www.rmu.org.uy/revista/2000v3/art3.pdf> Consultado el 1 de noviembre de 2022.
9. Lazo E et al. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 889 Buenos Aires 2022 ISSN 1668-2793.
10. Mok T, Wu Y-L, Kudaba Y et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomized, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2018;379:2040-2051.
12. Terai H, Soejima K, Shimokawa A et al. Real-World Data Analysis of Pembrolizumab Monotherapy for NSCLC Using Japanese Postmarketing All-Case Surveillance Data. JTO Clinical and Research Reports 2022;11(3):100404.
13. Banna G, Cantalle O, Muthuramalingam S et al. Efficacy outcomes and prognostic factors from real-world patients with advanced non-small lung cancer treated with first-line chemoimmunotherapy: The Spinnaker retrospective study. Int Immunopharmacology 2022;110:108985.
14. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2018;378:2078-2092.

SEGUNDA PARTE - MELANOMA

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de la cohorte histórica de pacientes con melanoma avanzado en tratamiento mediante cobertura financiera del FNR, desde el inicio de la misma, (marzo de 2019), hasta el 31 de agosto de 2022. La evaluación se realizó con enfoque particular en el tratamiento con pembrolizumab que se incluye en la cobertura desde febrero de 2020. Se consideraron todas las solicitudes desde el inicio de la cobertura.

Para el análisis de supervivencia se excluyeron aquellos pacientes en los que no se haya documentado la autorización de al menos 1 dosis del fármaco tras la solicitud de tratamiento y aquellas solicitudes ingresadas luego del 31 de diciembre de 2021 a fin de que existiera un período mínimo de seguimiento de 6 meses.

Los datos se obtuvieron de los formularios de identificación, solicitud y dosis posteriores. Los datos de mortalidad se obtuvieron del Ministerio de Salud Pública y el Banco de Previsión Social.

La cobertura a través del FNR se establece para aquellos pacientes con melanoma cutáneo loco-regionalmente avanzado irresecable (Estadio IIIc irresecable, o recurrencia a nivel locoregional irresecable, con irresecabilidad confirmada por cirujano) o enfermedad metastásica (Estadio IV); en primera línea de tratamiento sistémico, con capacidad funcional (ECOG) 0-1 y sin contraindicaciones para el uso del fármaco planteado.

Para el uso de vemurafenib junto con cobimetinib debe además presentar mutación del BRAF V600 detectada con método validado. Para el tratamiento con pembrolizumab el paciente no debe presentar mutaciones BRAF V600 ni niveles elevados de LDH. Se excluyen del tratamiento los pacientes con contraindicaciones para los fármacos o expectativa de vida menor a 3 meses. Se anexa la normativa con las indicaciones de cobertura financiera a través del

FNR para el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón incluyendo todos los fármacos.⁽¹⁾

Los protocolos de tratamiento que se realizan son en base a vemurafenib 960 mg cada 12 hs y cobimetinib 60 mg/día, vía oral, los días 1 a 21 cada 28 días o con pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg intravenoso cada 3 semanas (dosis máxima de 200 mg), por 35 ciclos, o hasta progresión lesional o intolerancia.

Variables y eventos analizados:

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Cobertura
- Tabaquismo
- Comorbilidad: hipertensión arterial (HTA), diabetes.
- Cardiopatía: se incluyó en este antecedente el reporte de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.
- Índice de masa corporal (IMC): se calculó según: peso (kg)/talla (m²). Se consideró la categorización del IMC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cual clasifica el IMC en: bajo peso con IMC menos de 18,5 kg/m²; normopeso con IMC \geq 18,5 y $<$ 25 kg/m²; sobrepeso \geq 25 y $<$ 30 kg/m² y obesidad \geq 30 kg/m².⁽²⁾
- Situación clínica: se consideró si se trataba de un debut de la enfermedad loco-regionalmente avanzada e irresecable, de debut de enfermedad metastásica, de recaída loco-regionalmente irresecable, de recaída a distancia y otras situaciones.
- Niveles de LDH al diagnóstico: normal o elevada
- Capacidad Funcional: se valoró a través de la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

- Topografía y número de territorios metastásicos afectados. En el caso de las metástasis encefálicas se clasificaron en controladas o no controladas.
- Estadificación a través del sistema de estadificación TNM desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁽³⁾
- Progresión: se consideró que existía progresión cuando la misma fue reportada por el médico tratante o cuando existió decisión del mismo de suspender el tratamiento en ausencia de intolerancia o de haber completado los 35 ciclos que cubre el FNR.
- Eventos adversos: se clasificaron teniendo en cuenta el parénquima afectado y la gravedad de los mismos.
- Supervivencia global definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento (fecha de autorización por el FNR) hasta el fallecimiento por cualquier causa (evento) o hasta el fin del seguimiento (censura).

Análisis Estadístico:

Para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas y medias, desvío estándar, medianas, rangos e intervalos de confianza al 95% (IC95%) para las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis de supervivencia para el evento muerte y para el evento progresión mediante el método de Kaplan Meier. Se calcularon las medianas de supervivencia para ambos eventos. Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizó el método de log Rank.

Para el cálculo de la mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan – Meier invertido.

Se utilizó un nivel de significación de alfa del 5 %. Para el análisis se utilizó el software Stata 17.0.

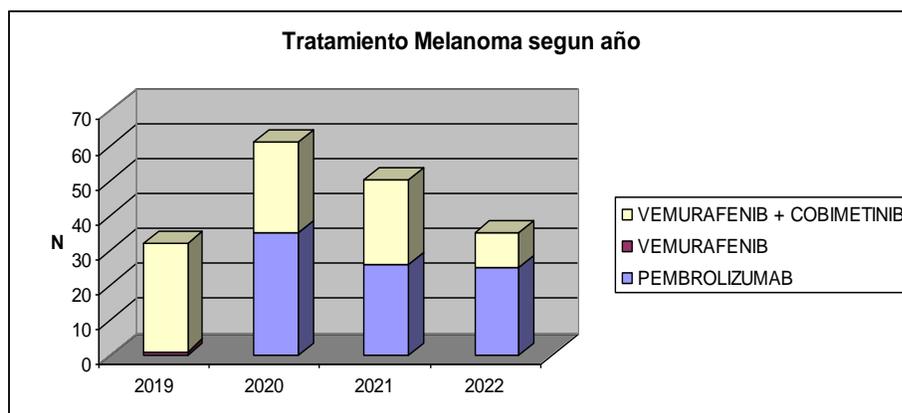
RESULTADOS

Desde el inicio de la cobertura se autorizó tratamiento para 178 pacientes con melanoma. En la **tabla 1** se presentan los datos para cada uno de los diferentes fármacos incluidos en la cobertura. En el **grafico 1** se presentan los datos por año en el que fueron autorizados (Se destaca que para 2022 se incluyen los tratamientos solicitados hasta el 31 de agosto)

Tabla 1. Tratamiento para melanoma con cobertura del FNR

	Melanoma	
	n	%
Pembrolizumab	86	48,3
Vemurafenib	1	0,6
Vemurafenib + Cobimetinib	91	51,1
Total	178	100

Gráfico1. Tratamientos de melanoma por año



Las características de la población analizada se presentan en la **tabla 2** para el total de la población y por tratamiento realizado. Se destaca que la media de edad es de 62,4 años (desvío estándar de 13,5 años) y que predominan los pacientes de sexo masculino (58,4%)

Tabla 2. Características de la población autorizada con diagnóstico de melanoma.

	Vemurafenib + Cobimetinib (n =91)	Pembrolizumab (n=86)	Todos (n=178)
Sexo femenino n (%)	45 (49,5)	29 (33,7)	74 (41,6)
Media de edad en años (DE)	58,3 (13)	66,7 (12,7)	62,4 (13,5)
Cobertura privado n (%)	66 (72,5)	72 (83,7)	139 (78,1)
Procedencia Interior n (%)	56 (61,5)	46 (53,5)	102 (57,3)
IMC media (DE)	26,8 (5,8)	27,8 (4,4)	27,4 (5,2)
Obesidad n (%)	19 (20,9)	26 (30,2)	46 (25,8)
ECOG 0-1 n(%)	84 (92,3)	82 (95,3)	167 (93,8)
LDH elevada	18 (27,3)	21 (24,4)	39 (25,7)
Situación clínica: recaída a distancia n (%)	43 (47,3)	40 (46,5)	83 (46,6)
Estadío IV n (%)	62 (93,9)	77 (89,5)	139 (91,5)
Metástasis SNC n (%)	13 (14,3)	3 (3,5)	16 (8,9)
Metástasis ganglionares n (%)	59 (64,8)	61 (70,0)	121 (67,9)
Metástasis hepáticas n (%)	15 (16,5)	14 (16,3)	29 (16,3)
Metástasis óseas n (%)	8 (8,8)	10 (11,6)	18 (10,1)
Metástasis pulmonares n (%)	21 (23,1)	28 (32,6)	49 (27,5)
Metástasis otras n (%)	30 (32,9)	23 (26,7)	53 (29,8)
Número de territorios metástasicos Media (DE)	1,6 (0,86)	1,6 (0,84)	1,6 (0,85)

DE: desvío estándar, IMC: índice de masa corporal, SNC: Sistema nervioso central.

El antecedente de diabetes estuvo presente en el 11,6% de los pacientes (n=20).

El antecedente de cardiopatía en 9 (5,1%)

El antecedente de hipertensión arterial (HTA) estuvo presente al momento de la solicitud en 64 pacientes (36%).

En el **gráfico 2** se presentan la relación entre la edad y el sexo, se destaca que no existieron diferencias significativas al analizar la edad según el sexo del paciente ($p=0,4$, test de medianas). En la **tabla 3** se presentan los pacientes con

melanoma en tratamiento a través del FNR según procedencia y cobertura asistencial ($p=0,5$, test de chi cuadrado).

Gráfico 2. Edad según sexo (cajas y líneas)

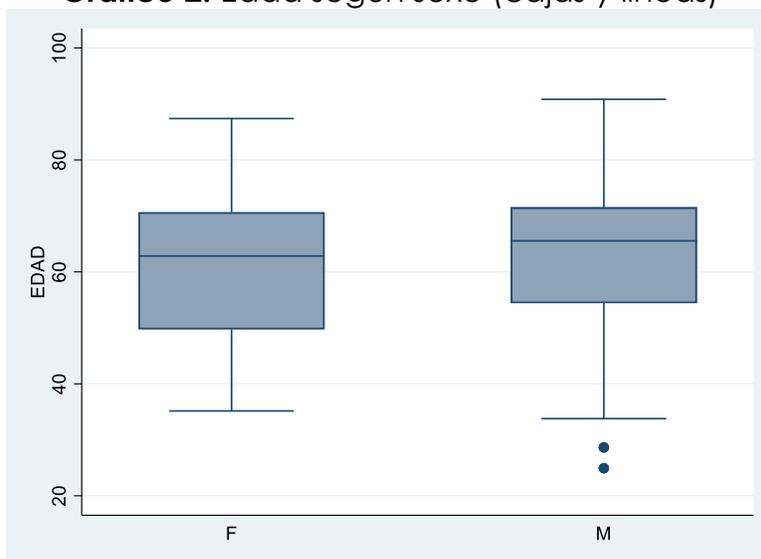


Tabla 3. Distribución de pacientes según procedencia y cobertura asistencial

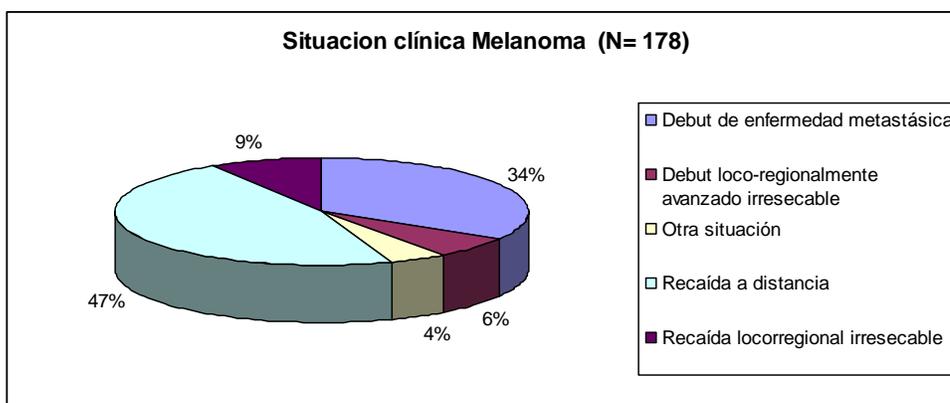
	Público n (%)	Privado n (%)	Total n (%)
Montevideo	15 (19,7)	61 (80,3)	76 (100)
Interior	24 (23,5)	78 (76,5)	102 (100)
Total	39 (21,9)	139 (78,1)	178 (100)

En la **tabla 4** y en el **gráfico 4** se presenta la situación clínica de los pacientes al momento de la solicitud del tratamiento. Cerca de la mitad de los pacientes se encontraban en el debut de la enfermedad metastásica y aproximadamente un tercio en recaída a distancia.

Tabla 4. Situación clínica al momento de la solicitud del tratamiento de melanoma (todos los tratamientos)

Situación clínica	N	Porcentaje
Debut de enfermedad metastásica	60	33,7
Debut loco – regionalmente avanzado e irresecable	11	6,2
Recaída a distancia	83	46,6
Recaída loco – regionalmente irresecable	16	8,9
Otra situación	8	4,5
Total	178	100

Gráfico 4. Situación clínica al momento de la solicitud



En la **tabla 5** se muestra el análisis descriptivo de los tiempos entre diagnóstico, solicitud y autorización del tratamiento y fallecimiento de los pacientes con melanoma. En la presente cohorte se incluyen pacientes que previo a la solicitud ya recibían tratamiento por recurso de amparo, los tiempos en tratamiento bajo esa modalidad no se encuentran aquí contemplados.

Tabla 5. Análisis descriptivo de los tiempos entre diagnóstico, solicitud y autorización del tratamiento y fallecimiento de los pacientes con melanoma.

Tiempo	Mediana (meses)	Media (DE) (meses)
Diagnóstico a la solicitud	7,3	20,0 (30,2)
Solicitud – autorización	0,2	0,4 (0,5)
Diagnóstico – fallecimiento	23,0	35,3 (33,2)
Autorización – fallecimiento	13,0	15,3 – 10,7

Supervivencia

Para el análisis de supervivencia se incluyeron un total de 127 personas dado que se consideraron sólo aquellos tratamientos solicitados previo al 31 de diciembre de 2021 y en los que se hubiese documentado la autorización de al menos una dosis del fármaco tras la solicitud.

La mediana de seguimiento para el análisis de supervivencia fue de 26,4 meses.

En cuanto a la supervivencia, cuando se considera el tiempo desde la autorización del fármaco, se destaca que la mediana de la misma fue de 17,1 meses con intervalo de confianza al 95% de 11,7 a 20,8 meses. En el **gráfico 5** se presentan las curvas de supervivencia según el tratamiento recibido y en la **tabla 6** los datos de la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza según tratamiento recibido.

Gráfico 5. Supervivencia de pacientes con melanoma según tratamiento recibido

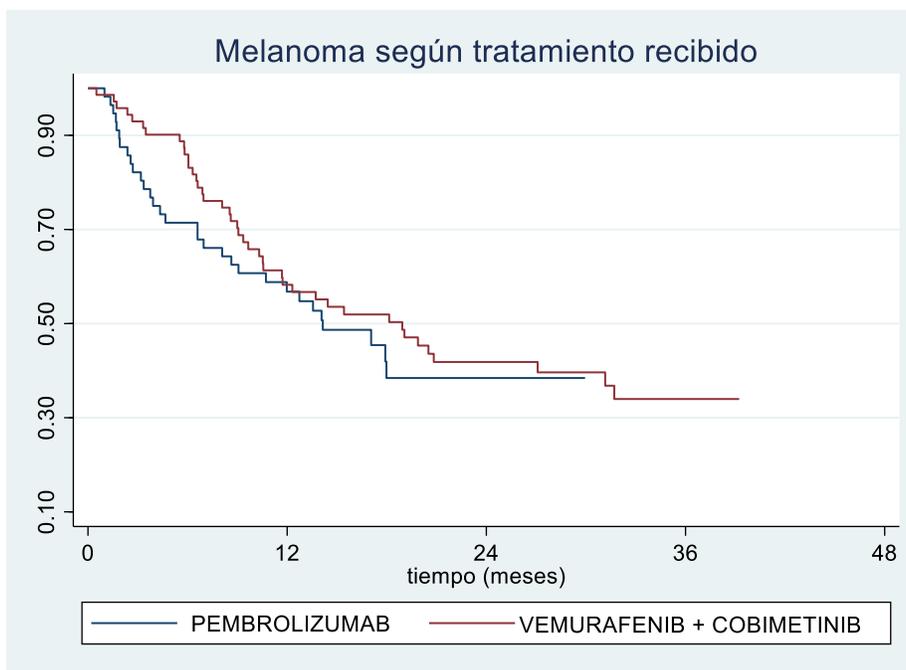


Tabla 6. Mediana de supervivencia en meses según tratamiento recibido.

Medicamento	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS
Vemurafenib + cobimetinib	71	42	18,9	10,6 – 31,2
Pembrolizumab	56	31	14,1	8,6 - .

En la **tabla 7** se muestra la supervivencia para cada uno de los medicamentos a 6, 12 y 24 meses.

Tabla 7. Supervivencia a 6, 12 y 24 meses según tratamiento recibido.

Medicamento	Tiempo en meses	supervivencia % (IC al 95%)
Vemurafenib + cobimetinib	6	85,9 (75,4 – 92,1)
	12	58,2 (45,7 – 92,1)
	24	41,8 (29,7 – 53,4)
Pembrolizumab	6	71,4 (57,7 – 81,4)
	12	56,8 (42,8 – 68,6)
	24	38,4 (23,9 – 52,8)

En el **gráfico 6** se presenta la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento con fármacos a través del FNR para melanoma según la situación clínica al momento de la solicitud y en la **tabla 8** los datos correspondientes respecto a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza.

Gráfico 6. Supervivencia de pacientes con melanoma según situación clínica

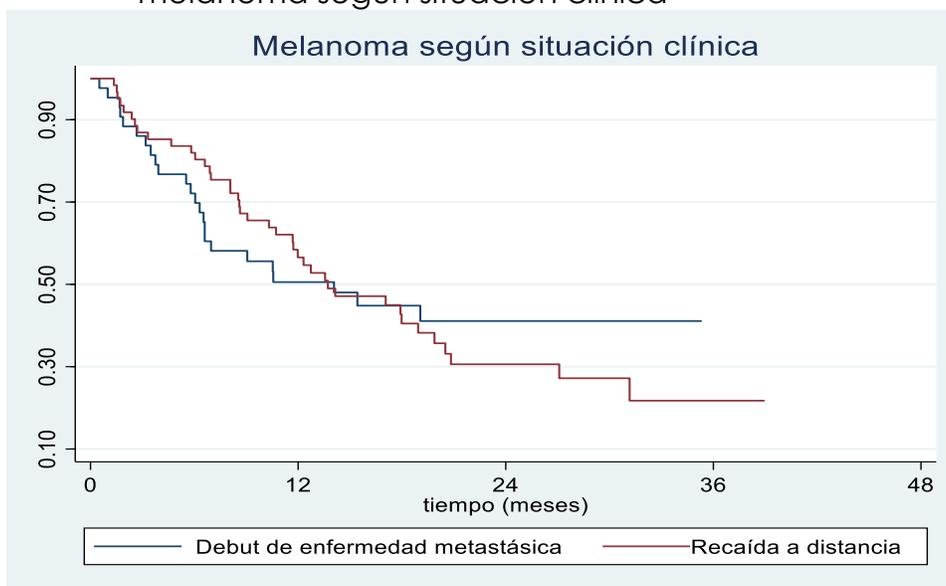


Tabla 8. Mediana de supervivencia en meses según situación clínica

Situación clínica	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS
Debut de la enfermedad metastásica	43	24	14,1	6,5 - .
Recaída loco regionalmente irresecable	61	40	13,7	10,7 – 19,9

En el **gráfico 7** se presenta la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento con fármacos a través del FNR para melanoma de acuerdo a los niveles de LDH al momento de la solicitud del tratamiento y en la **tabla 9** los datos correspondientes respecto a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza, ($p = 0,0004$).

Gráfico 7. Supervivencia de pacientes con melanoma según niveles de LDH

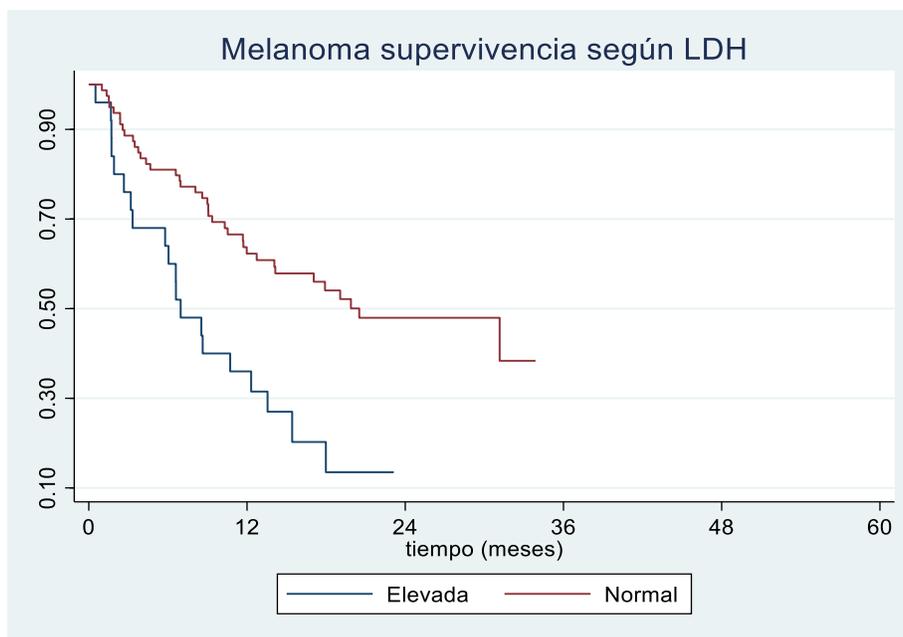


Tabla 9. Mediana de supervivencia en meses según niveles de LDH

Niveles de LDH	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS
Elevada	25	20	7,0	3,3 – 12,3
Normal	79	38	20,5	12,7 - .

En cuanto a la progresión de la enfermedad, cuando se consideran todos los pacientes con melanoma, se valoró la mediana de tiempo en meses a la progresión que fue de 9,5 meses con un intervalo de confianza al 95% de 6,5 a 14,1 meses. En el **gráfico 8** se presenta la supervivencia libre de progresión del melanoma según el tratamiento recibido y en la **tabla 10** los datos correspondientes respecto a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza.

Gráfico 8. Supervivencia libre de progresión del melanoma según tratamiento recibido

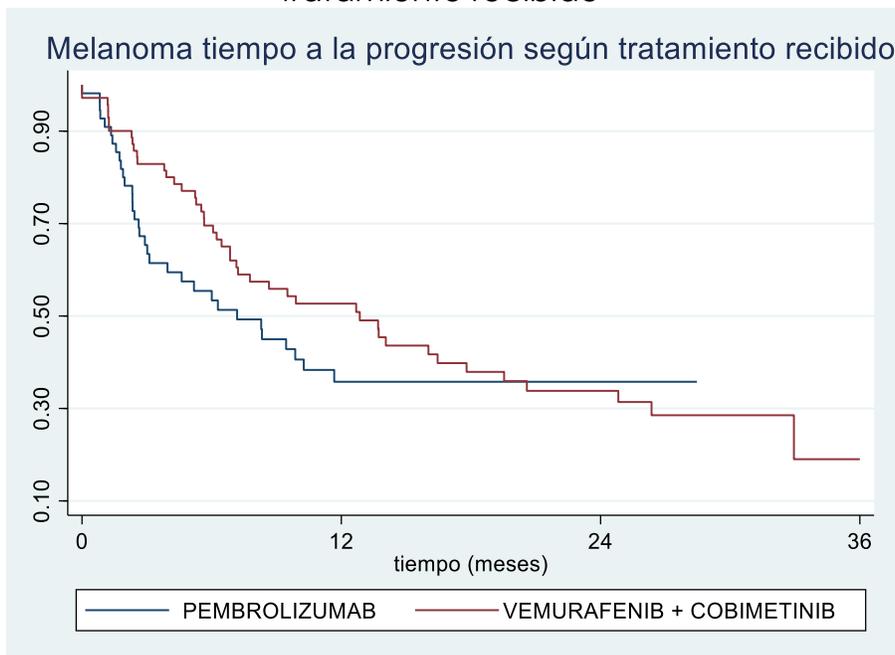


Tabla 10. Supervivencia libre de progresión del melanoma según tratamiento recibido

Supervivencia libre de progresión	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana (meses)	IC 95% LI -LS
Vemurafenib + cobimetinib	71	45	12,9	6,9 – 17,8
Pembrolizumab	55	33	7,2	3,0 – 11,7

En la **tabla 11** se muestran la supervivencia libre de progresión a 6, 12 y 24 meses en melanoma para cada uno de los tratamientos.

Tabla 11. Supervivencia libre de progresión en melanoma a 6, 12 y 24 meses según tratamiento recibido

Medicamento	Tiempo en meses	supervivencia libre de progresión % (IC al 95%)
Vemurafenib + cobimetinib	6	69,6 (57,2 – 79,0)
	12	52,7 (40,1 – 63,8)
	24	33,8 (22,1 – 45,9)
Pembrolizumab	6	55,4 (41,1 – 67,5)
	12	35,8 (22,7 – 49,1)
	24	35,8 (22,6 – 49,1)

Efectos adversos

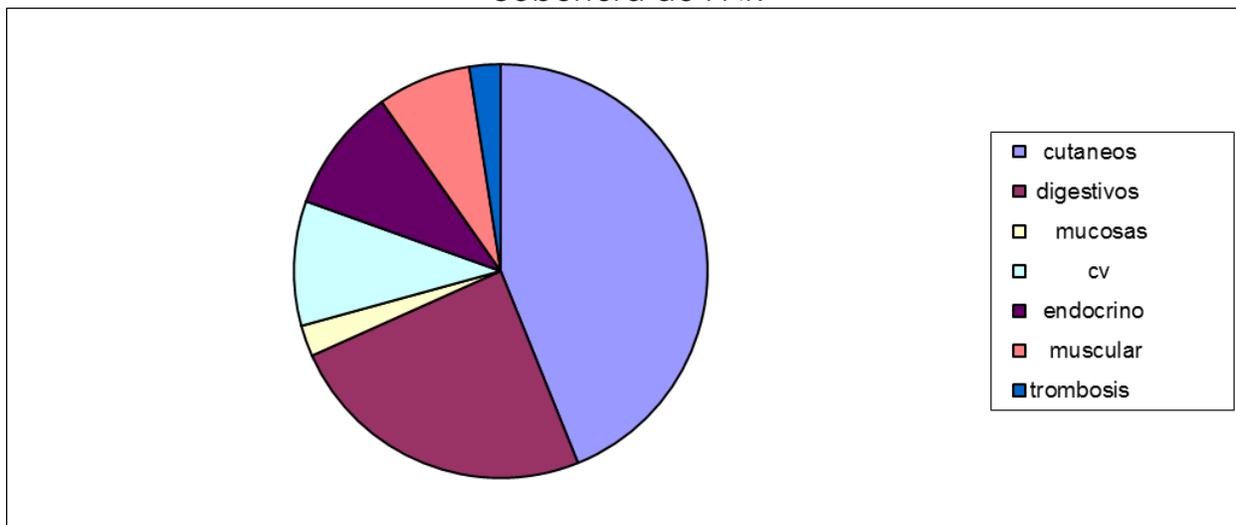
Respecto a los efectos adversos se destaca que se reportaron en 29 pacientes en total, 16 de ellos con un evento adverso, 12 pacientes con 2 eventos adversos y 1 paciente con 3 eventos adversos.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron los cutáneos (43,9%) y digestivos (24,4 %). En la **tabla 12 y grafico 9** se presenta el tipo y frecuencia de efectos adversos reportados para todos los pacientes con melanoma.

Tabla 12. Efectos adversos en todos los pacientes tratados bajo cobertura de FNR

Tipo de efecto adverso	N (%)
Cutáneos	18 (43,9)
Digestivos	10 (24,4)
Mucosas	1 (2,4)
Cardiovasculares	4 (9,8)
Endocrinológicos	4 (9,8)
Musculares	3 (7,3)
Trombóticos	1 (2,4)
Total	41 (100)

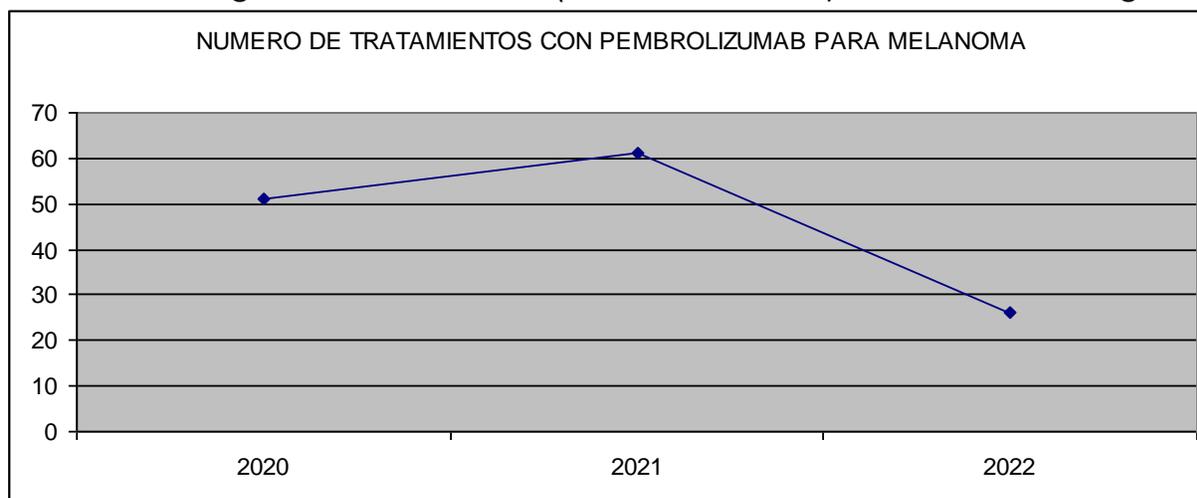
Gráfico 9. Efectos adversos en todos los pacientes con melanoma tratados bajo cobertura de FNR



Pembrolizumab

Respecto al uso de pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado se destaca que se autorizaron 86 tratamientos de 102 solicitudes (84,3%). En el **gráfico 10** se presenta la distribución de tratamientos por año de solicitud del mismo desde el inicio de la cobertura.

Gráfico 10. Distribución del número de tratamientos con pembrolizumab para melanoma según año de solicitud (el año 2022 incluye hasta el 31 de agosto).



La media de edad fue de 66,7 años con desvío estándar de 12,7 años. Correspondieron a sexo femenino el 33,7% de los pacientes (29 pacientes). El 95,3% (72 pacientes) presentaban capacidad funcional en categorías 0 o 1 de la escala ECOG. La media de IMC fue de 27,8 Kg/m² (DE 4,4 Kg/m²).

Se destaca que se registró el antecedente de LDH elevada en el 24,4% (21 pacientes).

En 83,7% de los pacientes la cobertura asistencial correspondió al subsector privado (72 pacientes). En total 46 pacientes eran procedentes del interior del país (53,5%). En la **tabla 13** se presenta la distribución de los tratamientos con pembrolizumab para melanoma según el departamento de residencia del paciente.

Tabla 13. Pacientes que recibieron pembrolizumab según procedencia

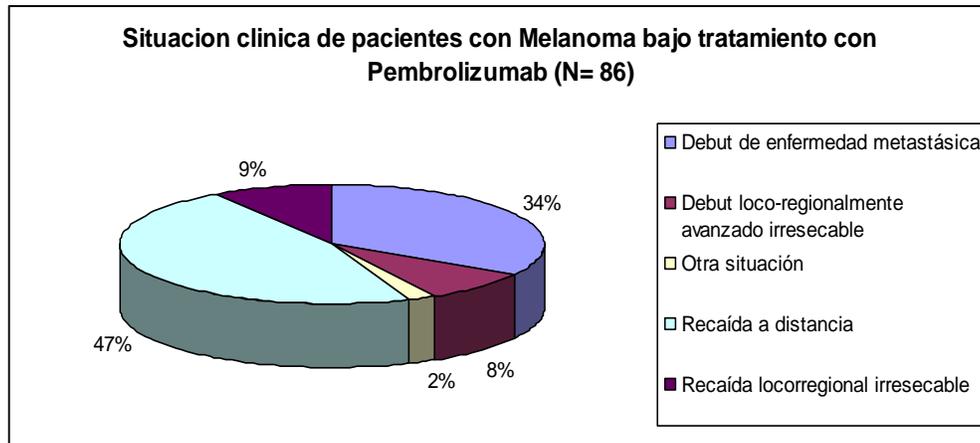
		Todos los tratamientos de melanoma N (%)	Pembrolizumab N (%)
Departamento - Frecuencia (%)		N=178	N=86
1	Artigas	2 (1,1)	1 (1,2)
2	Canelones	32 (18,0)	12 (14,0)
3	Cerro Largo	3 (1,7)	1 (1,2)
4	Colonia	8 (4,5)	3 (3,5)
5	Durazno	3 (1,7)	2 (2,3)
6	Flores	0	0
7	Florida	5 (2,8)	2 (2,3)
8	Lavalleja	6 (3,4)	4 (4,7)
9	Maldonado	14 (7,9)	6 (7,0)
10	Montevideo	76 (42,7)	40 (46,5)
11	Paysandú	4 (2,3)	1 (1,2)
12	Río Negro	4 (2,3)	3 (3,5)
13	Rivera	0	0
14	Rocha	2 (1,1)	1 (1,2)
15	Salto	5 (2,8)	2 (2,3)
16	San José	3 (1,7)	3 (3,5)
17	Soriano	7 (3,9)	3 (3,5)
18	Tacuarembó	3 (1,7)	1 (1,2)
19	Treinta y Tres	1 (0,6)	1 (1,2)

En la **tabla 14** y el **gráfico 11** se presenta la situación clínica al inicio del tratamiento con pembrolizumab para melanoma, cerca de la mitad de los pacientes se encontraban en el debut de la enfermedad metastásica y un tercio con recaída a distancia.

Tabla 14. Situación clínica al inicio de tratamiento con pembrolizumab de los pacientes con melanoma

Situación clínica	N	Porcentaje
Debut de enfermedad metastásica	29	33,7
Debut loco – regionalmente avanzado e irresecable	7	8,1
Recaída a distancia	40	46,5
Recaída loco – regionalmente irresecable	8	9,3
Otra situación	2	2,3
Total	86	100

Gráfico 11. Situación clínica al inicio de tratamiento con pembrolizumab de los pacientes con melanoma



En la **tabla 15** se especifica el estadio de la enfermedad al momento de la solicitud del tratamiento con pembrolizumab en los pacientes con melanoma, encontrando el 89,5% en estadio IV.

Tabla 15. Estadío de la enfermedad al momento de la solicitud tratamiento

Estadío	N (%)
III c irresecable	9 (10,5)
IV M1 a	30 (34,9)
IV M1 b	13 (15,1)
IV M1 c	25 (29,1)
IV M1 d	9 (10,5)
Total	86

Respecto a las metástasis al momento de la solicitud del tratamiento la mediana de territorios afectados fue de 1,6 (DE 0,8). En la **tabla 16** se presentan las metástasis según territorios afectados.

Tabla 16. Metástasis según territorio

Territorio considerado	N (%)
Metástasis encefálicas	3 (3,5)
Metástasis ganglionares	61 (70)
Metástasis hepáticas	14 (16,3)
Metástasis óseas	10 (11,6)
Metástasis pulmonares	28 (32,6)
Metástasis otras	23 (26,7)

Supervivencia

Para el análisis de supervivencia se incluyeron un total de 56 personas dado que se consideraron sólo aquellos tratamientos solicitados previo al 31 de diciembre de 2021 y en los que se hubiese documentado la autorización de al menos una dosis del fármaco tras la solicitud inicial. La mediana de seguimiento para supervivencia fue de 26,4 meses.

En cuanto a la supervivencia, cuando se considera el tiempo desde la autorización del fármaco, se destaca que la mediana de la misma fue de 14,1 meses con intervalo de confianza al 95% con LI de 8,6 meses y LS no alcanzado. En total 14 pacientes habían iniciado tratamiento con pembrolizumab para melanoma previo al inicio de la cobertura financiera del FNR a través de recurso de amparo. Se destaca que su exclusión del análisis no modifica el valor de mediana de supervivencia.

En el **gráfico 12.** se presenta las curvas de supervivencia para pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab y en la **tabla 17** la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza.

Gráfico 12. Supervivencia para pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab

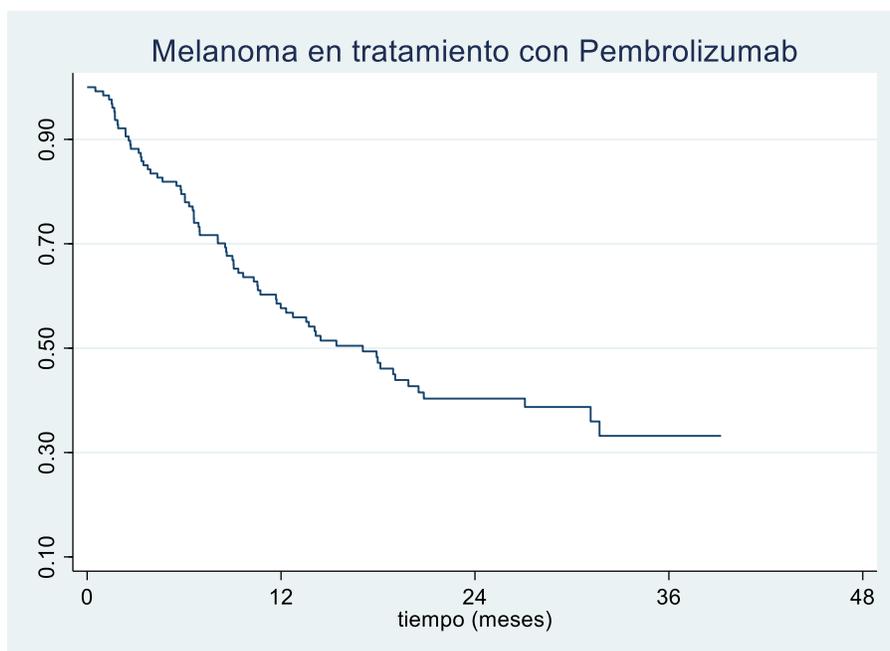


Tabla 17. Mediana de supervivencia en meses desde la autorización para pacientes tratados con pembrolizumab.

Supervivencia	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS
Pembrolizumab	56	31	14,1	8,6 - .

En la **tabla 18** se muestra la supervivencia para los pacientes con melanoma bajo tratamiento con pembrolizumab a 6, 12 y 24 meses.

Tabla 18. Supervivencia a 6, 12 y 24 meses para los pacientes con melanoma bajo tratamiento con pembrolizumab

Medicamento	Tiempo (meses)	Supervivencia % (IC al 95%)
Pembrolizumab	6	71,4 (57,7 – 81,4)
	12	56,8 (42,8 – 68,6)
	24	38,4 (23,9 – 52,8)

En cuanto a la progresión de la enfermedad se valoró la mediana de tiempo en meses a la progresión que fue de 7,2 meses con un intervalo de confianza al 95% de 3,0 – 11,7 meses. En el **gráfico 13** se presenta la supervivencia libre de progresión en melanoma para pacientes bajo tratamiento con pembrolizumab y en la **tabla 19** los datos correspondientes respecto a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza.

Gráfico 13. Supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma bajo tratamiento con pembrolizumab

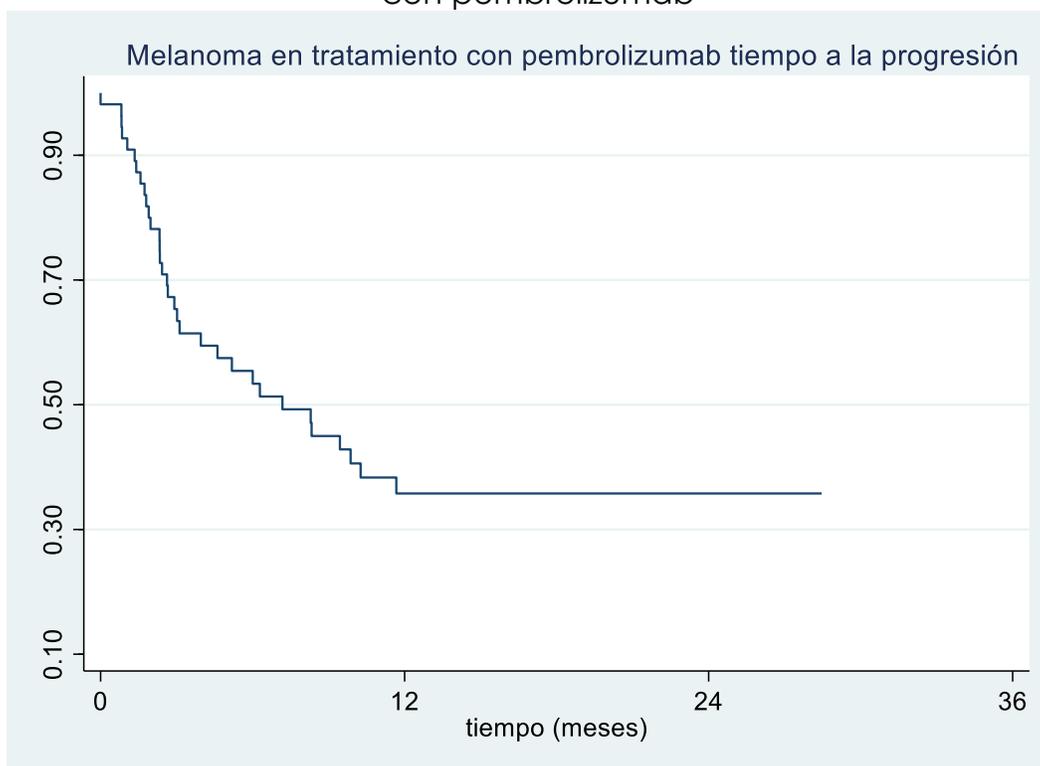


Tabla 19. Supervivencia libre de progresión desde autorización del tratamiento con pembrolizumab para pacientes con melanoma

Supervivencia libre de progresión	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana (meses)	IC 95% LI -LS
Pembrolizumab	55	33	7,2	3,0 – 11,7

En la **tabla 20** se muestra la supervivencia libre de progresión a 6, 12 y 24 meses en pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab.

Tabla 20. Supervivencia libre de progresión a 6, 12 y 24 meses en pacientes con melanoma tratados con pembrolizumb

Medicamento	Tiempo (meses)	Supervivencia libre de progresión % (IC al 95%)
Pembrolizumab	6	55,4 (41,1 – 67,5)
	12	35,8 (22,7 – 49,1)
	24	35,8 (22,6 – 49,1)

En el **gráfico 14** se presenta la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento para melanoma con pembrolizumab a través del FNR de acuerdo a los niveles de LDH al momento de la solicitud del tratamiento y en la **tabla 21** los datos correspondientes a la mediana de supervivencia y su intervalo de confianza, ($p = 0,08$).

Gráfico 14. Supervivencia de pacientes con melanoma en tratamiento con pembrolizumab según niveles de LDH

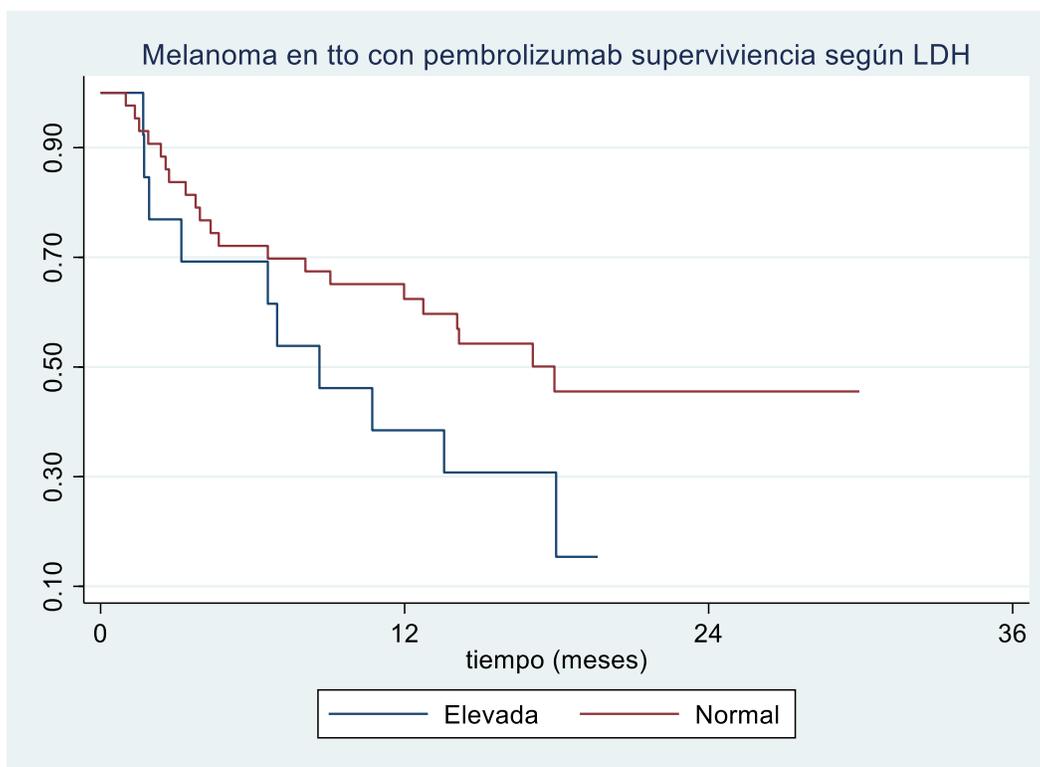


Tabla 21. Mediana de supervivencia en meses según niveles de LDH

Niveles de LDH	Sujetos en riesgo	Eventos observados	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95% LI -LS
Elevada	13	10	8,6	1,9-18,0
Normal	43	21	17,9	9,1- .

Efectos adversos

Se reportaron efectos adversos en 3 pacientes: en uno de ellos se reportaron 2 efectos adversos (endocrinológico y digestivo) y en los otros dos pacientes se reportó un único efecto adverso (endocrinológico).

DISCUSIÓN

Desde el año 2020, luego de la inclusión de pembrolizumab prácticamente se duplicaron los tratamientos por año para melanoma. Existió una elevada proporción de pacientes procedentes del subsector privado de salud (78,1% del total) que superó la proporción de pacientes con cobertura en el subsector privado (59,4% para el 2018).⁽⁴⁾

La proporción de pacientes procedentes del interior del país fue cercana a la proporción de la población correspondiente según la distribución de la población (57,3 % en la presente cohorte respecto a 60% según datos del INE).⁽⁵⁾ Principalmente los pacientes se presentaron en estadio IV (metastásico) al momento de la solicitud (91,5%), con una media de 1,6 territorios metastásicos. La mayor parte de los pacientes (46,6%) se encontraban en recaída a distancia, seguidos de aquellos pacientes en el debut de la enfermedad metastásica (33,7%). Considerados globalmente 40% de los pacientes se encontraba en el debut de la enfermedad.

La mediana de supervivencia fue de 17,1 meses en la presente evaluación. En un reporte previo en nuestro país que incluyó pacientes EIV entre los años 2008 y 2017 la mediana de supervivencia fue de 12 meses (IC 95% 8,5-21,5) con tratamiento estándar.⁽⁶⁾

La supervivencia libre de progresión a 24 meses fue de 33,8% para los pacientes tratados con vemurafenib + cobimetinib y de 35,8% para aquellos tratados con pembrolizumab.

Un ensayo que compara cobimetinib + vemurafenib vs placebo más vemurafenib reportó valores de supervivencia global de 22,3 meses y supervivencia libre de progresión de 12,3 meses.⁽⁷⁾ En el presente estudio los valores encontrados fueron similares con 18,9 (IC95% 10,6 a 31,2) y 12,9 (IC95% 6,9 a 17,8) respectivamente.

La mediana de supervivencia fue significativamente menor en pacientes que presentaban niveles elevados de LDH al inicio del tratamiento cuando se les compara con aquellos con niveles normales 7,0 meses vs 20,5 meses ($p=0,0004$).

Los eventos adversos reportados fueron muy escasos en general.

En cuanto al tratamiento con pembrolizumab para melanoma se autorizaron desde el inicio de la cobertura en promedio 2,8 tratamientos por mes.

A la hora de comparar nuestros resultados con otros estudios publicados cabe destacar que la población del FNR fue tratada con pembrolizumab en primera línea para la enfermedad avanzada y en los otros estudios siempre se incluyó cierta proporción de pacientes que habían recibido previamente otros tratamientos sistémicos como se puede observar en la **tabla 22**. En cuanto a las características de la población encontramos que la media de edad de la población es similar a la de los estudios de vida real y un poco por más elevada que lo reportado en los estudios pivotales que contribuyeron a la aprobación del fármaco. La proporción de sexo femenino es menor a la del sexo masculino, como es habitual en esta población. Podemos apreciar que las demás características de nuestra población son similares a las reportadas en los otros trabajos comparados, aunque con menor proporción de pacientes en estadio M1c (29,1%) y de otras variables que confieren peor pronóstico, como son, la presencia de niveles de LDH elevado (24,4%) o metástasis encefálicas (3,5%) al inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes (89,5%) correspondió EIV, siendo las más frecuentes las metástasis ganglionares (70,0%) seguidas de las pulmonares 32,6% y predominaron los pacientes con recaída a distancia.

La supervivencia a un año bajo tratamiento con pembrolizumab fue de 56,8% (IC95%: 42,8%-68,6%) algo menor a lo reportado en el ensayo clínico pivotal que lo compara con ipilimumab (KN006): 68,4%.⁽⁸⁾ Sin embargo, la mediana de supervivencia correspondió a 14,1 meses (IC95%: 8,6-) en la presente evaluación, valor bastante por debajo de los resultados de los pacientes del mismo ensayo seguidos a 5 años que fue de 32,7 meses (IC95% 24,5 – 41,6). Pero cuando se compara con los resultados de la rama de tratamiento más similar al de nuestra

población (pacientes tratados con pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg c/ 3 semanas, sin tratamiento previo con ipilimumab) los resultados son comparables.^(9,10) Estudios vida real reportan medianas de supervivencia entre 19,4 y 30 meses y nuestro valor puntual se incluye en el intervalo de confianza del registro americano.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,2 meses que se correspondió con los resultados reportados en el estudio pivotal con 8,4 meses (IC95% 6,6 -11,3) ⁽¹³⁾ y en estudios de vida real se reportan supervivencias libres de progresión de 4,2-10,7 meses. ^(11,12)

Los eventos adversos reportados fueron muy escasos con pembrolizumab, lo que probablemente se vincula al menos en parte a subreporte de los mismos. En la literatura con pembrolizumab en melanoma se reportan 14-23% de eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento. ^(11,13,14)

Tabla 22. Comparativa de características de la población y resultados en la rama pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab en la cohorte del FNR y otros estudios.

	KN001 Sin tratamiento previo con ipilimumab (n=151) ⁽¹⁴⁾	KN001 2 mg/kg c/ 3 semanas. Sin tratamiento previo con ipilimumab (n=51) ^(9,10)	KN006 2mg/k c/3semanas (n =277) ^(8,13)	FNR 2mg/k c/3semanas (n=86)	Registro alemán (n=664) ^{*(11)}	Registro EEUU (N=168) ⁽¹²⁾
Sexo femenino n (%)	39		37,2	29 (33,7)	40,1	35
Media de edad en años (DE)	61		63 (22 –89)	66,7 (12,7)	67,4	66 mediana
ECOG 0-1 (%)	100		100	95,3	62,2 (datos faltantes: 32%)	75
LDH elevada %	35		35,4	24,4	39	31
Mo %			3,2	10,5		
M1a %			12,3	34,9		14
M1b %			14,8	15,1		14
M1c %	75		68,2	29,1		51
M1d %				10,5		
Estadio IV n (%)				89,5	90,7	
Metástasis SNC n (%)	5		10	3,5	23	24
Mutación BRAF V600 +	29		35%	-	32,4	31
Primera línea de tratamiento %	51		65,9	100	60,4	23
SG mediana (meses) (IC95%)	31 (24 -.) global 38,6 (27,2 - .) sin ipilimumab	28,0 (14 - .)	32,7 (24,5 – 41,6)	14,1 (8,6- .)	30,5 (25,0 – 35,4)	19,4 (14-.)
SG % (IC95%) 1 año	52		68,4	56,8 (42,8 – 68,6)		
SG % (IC95%) 2 año		56		35,8 (22,7 – 49,1)		
SLP mediana (meses) (IC95%)	16,9 (9,3 35,5)	4,7 (2,8 – 13,8)	8,4 (6,6 – 11,3)	7,2 (3 – 11,7)	3,9 (3,5 – 4,9)	4,2 (2,9 – 5,3)
SLP % (IC95%) 1 año		38		35,8 (22,6 – 49,1)		

*80 % cutáneos, incluyen algunos con uso previo de corticoides (3,2 %) o historia de enfermedad autoinmune (0,9%)

BIBLIOGRAFÍA

1. Fondo Nacional de Recursos. Normativa. Tratamiento sistémico del melanoma cutáneo con vemurafenib y cobimetinib, y con pembrolizumab. [Internet]. Available from: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_melanoma_cutaneo.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2013. p. 1. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> Consultado el 6/6/2022.
3. Cancer staging system. American Joint Committee on Cancer. [Internet]. Available from: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/> Consultado el 25 de octubre de 2022.
4. Ministerio de Salud Pública Informe de cobertura poblacional del SNIS según prestador. Área Economía de la Salud 2018.
5. Instituto Nacional de Estadística 2014. [Internet]. Available from: www.ine.gub.uy. Consultado el 1 de noviembre de 2022.
6. Amarillo D, Boni D De, Nantes F, Tambasco C, Brayer C, Palacios C, et al. Melanoma cutáneo en Uruguay: características clínico-epidemiológicas y sobrevida en cohorte de pacientes de dos centros de referencia en el período 2008-2017. *Rev Medica Del Uruguay*. 2020;36(2):146–54.
7. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–60.
8. Robert C, Schachter J, Long G V., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–32.

9. hamid o, robert c, ribas a et al. Randomized comparison of two doses of the anti-pd-1 monoclonal antibody mk-3475 for ipilimumab-refractory (ipi-r) and ipi-naive (ipi-n) melanoma (mel). *j clin oncol*. 2014;32(15):abstract 3000.
10. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
11. Mohr P, Scherrer E, Assaf C, Bender M, Berking C, Chandwani S, et al. Real-World Therapy with Pembrolizumab: Outcomes and Surrogate Endpoints for Predicting Survival in Advanced Melanoma Patients in Germany. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7).
12. Cowey CL, Liu FX, Black-Shinn J, Stevinson K, Boyd M, Frytak JR, et al. Pembrolizumab Utilization and Outcomes for Advanced Melanoma in US Community Oncology Practices. *J Immunother*. 2018;41(2):86–95.
13. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(9):1239–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2)
14. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(4):582–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011>