



**Uso de pembrolizumab en el  
tratamiento de cáncer de mama  
avanzado triple negativo con  
PDL1 negativo, CPS <10**

**Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**IRETS 2026-003**



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria

# Uso de pembrolizumab en el tratamiento de cáncer de mama avanzado triple negativo con PDL1 negativo, CPS <10

IRETS 2026-003

*La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU) es una institución de derecho público no estatal creada por ley. Tiene a su cargo la elaboración de evaluaciones de tecnologías sanitarias, para contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia en los diferentes niveles del sistema sanitario de Uruguay.*

El siguiente informe fue elaborado por AETSU para la toma de decisiones, a solicitud del Fondo Nacional de Recursos.

## Para citar este informe

Irisarri M, Rossi F, Croci A, Pintos J. Uso de Pembrolizumab en el tratamiento de cáncer de mama avanzado triple negativo con PDL1 negativo, CPS <10. IRETS 2026-006. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Montevideo, Uruguay; 2026.

**Fecha de finalización:** marzo, 2026

## Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

José Enrique Rodó 1840, Montevideo, Uruguay

(+598) 24015641

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## INFORMACIÓN PRELIMINAR

### Autoría

El grupo de trabajo responsable de elaborar este informe estuvo integrado por los siguientes miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Dra. Magdalena Irisarri

Lic. Florencia Rossi

Dra. Alejandra Croci

Dr. Javier Pintos

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

### Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab en el tratamiento de cáncer de mama avanzado triple negativo con PDL1 negativo, CPS <10. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.



## ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	5
<b>RESUMEN</b> .....	<b>6</b>
<i>PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES</i> .....	8
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA</b> .....	<b>10</b>
<b>3. OBJETIVO</b> .....	<b>11</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>12</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>13</b>
<b>6. REGISTRO Y COBERTURA EN URUGUAY</b> .....	<b>17</b>
6.1    POLÍTICAS DE COBERTURA.....	17
<b>7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>18</b>
<b>10. REFERENCIAS</b> .....	<b>19</b>
<b>8. APÉNDICES</b> .....	<b>22</b>



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CDA-AMC	Agencia de Medicamentos de Canadá
CDIS	carcinoma ductal in situ
CM	Cáncer de mama
CMTN	Cáncer de mama triple negativo
CONITEC	Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil
CPS	Puntuación positiva combinada
DOI	digital object identifier
EA	evento adverso
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECAs	ensayos clínicos aleatorizados
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2
IC	intervalo de confianza
IC95%	intervalo de confianza de 95%
ITT	intención de tratar
MSP	Ministerio de Salud Pública
n	número de participantes
N°	número
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDL-1	ligando de muerte celular programada 1
PD-1	proteína de muerte celular programada 1
QT	quimioterapia
RE	Receptor de estrógenos
RIC	Rango intercuartílico
RoB 2	Risk-of-bias 2
RP	Receptor de progesterona
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SoF	Summary of Findings
TNM	sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis



## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo molecular caracterizado por la ausencia de expresión de receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2. Es altamente agresivo y de mal pronóstico, presenta altas tasas de recurrencia y tiene una mayor incidencia en mujeres jóvenes. Representa entre el 10 % y el 15 % de todos los subtipos de cáncer de mama.

En América Latina, este subtipo representa cerca del 20 % de las muertes por cáncer de mama en pacientes de 45 años o menores, con una prevalencia que oscila entre el 18 % y el 35 %.

Por sus características biológicas, el cáncer de mama triple negativo no dispone de terapias dirigidas. En este contexto, la expresión de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y de su ligando (PD-L1) se asocia a un pronóstico más favorable, reflejado por una mayor supervivencia global y una mayor sensibilidad a la quimioterapia.

### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, registro y cobertura a nivel internacional y de Uruguay respecto al uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de mama avanzado triple negativo, irresecable o metastásico con expresión PD-L1 negativa y/o indeterminada con CPS <10, tanto en primera como en segunda o tercera línea de tratamiento.

### Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, para identificar estudios clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis que correspondieran a los criterios de inclusión previamente establecidos. Se seleccionaron los datos de eficacia, seguridad y calidad de vida que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. Además, se buscaron políticas de cobertura en los sistemas de salud de la región e internacionales.

### Resultados

La evidencia encontrada sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab comparado con quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo avanzado, irresecable o metastásico con expresión PD-L1 y puntos de corte del *Cancer Progression Score* (CPS) de 10 o 1, se basa en análisis de subgrupos de dos estudios clínicos aleatorizados de moderada calidad.

En pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado, irresecable o metastásico con expresión PD-L1 y CPS menor a 10 (incluyendo los subgrupos CPS  $\geq 1$  y CPS <1), es probable que pembrolizumab no muestre beneficios en términos de supervivencia global ni de supervivencia libre de progresión tanto en primera como en segunda y tercera línea de



tratamiento, ni a corto ni a largo plazo. El tratamiento con pembrolizumab se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos inmunomediados.

Países como Canadá, el Reino Unido y España recomendaron no favorablemente el uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo con expresión PD-L1 y CPS < 10.

### **Discusión y conclusiones**

En suma, en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado o metastásico con expresión PD-L1 y CPS < 10, el uso de pembrolizumab probablemente no aporte beneficios clínicamente relevantes en términos de eficacia y seguridad. Sin embargo, la expresión de PD-L1 con CPS  $\geq 10$  sería el punto de corte a partir del cual se observa un beneficio clínico asociado a esta intervención.

AETSU recomienda la no incorporación de pembrolizumab al FTM para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo avanzado o metastásico con expresión PD-L1 y CPS < 10.



## PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES

- El cáncer de mama triple negativo no dispone de terapias dirigidas; en este contexto, la expresión de la proteína de muerte celular programada y de su ligando se asocia a un mejor pronóstico.
- En el cáncer de mama triple negativo con expresión PD-L1 y CPS<10 (incluyendo los subgrupos CPS  $\geq 1$  y CPS<1), pembrolizumab probablemente no ofrece beneficio en sobrevida global, ni en primera ni en posteriores líneas de tratamiento.
- El hipotiroidismo, hipertiroidismo y la neumonitis se observaron con mayor frecuencia con el uso de pembrolizumab.
- Estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que se basan en análisis de subgrupos *ante hoc*, para los cuales el poder estadístico puede no ser suficiente.
- Canadá, España y el Reino Unido recomendaron desfavorablemente el tratamiento con pembrolizumab en el cáncer de mama triple negativo con expresión PD-L1 y CPS<10.
- AETSU recomienda la no incorporación de pembrolizumab al FTM para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo avanzado o metastásico con expresión PD-L1 y CPS<10.



## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una patología heterogénea cuya presentación clínica, evolución y pronóstico dependen del subtipo molecular. Se caracteriza por un crecimiento descontrolado de células epiteliales del tejido mamario, puede afectar a ambos sexos y su riesgo aumenta con la edad. La evaluación de la expresión tumoral del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), del receptor de estrógenos (RE) y del receptor de progesterona (RP) permite identificar subtipos con diferentes características clínico-patológicas y evolutivas. Constituye la patología oncológica diagnosticada con mayor frecuencia a nivel mundial y representa la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. En Uruguay, es la principal causa de mortalidad oncológica en la población femenina y, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, el cáncer más frecuente en mujeres. Según datos del Registro Nacional del Cáncer de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, el CM presenta las mayores tasas de incidencia y mortalidad, con un promedio anual de 1933 casos nuevos y 679 muertes en mujeres durante el período 2013-2017 (1) (2) (3).

El CM triple negativo (CMTN) es un subtipo molecular caracterizado por la ausencia de expresión de RE, RP y de la proteína HER2. Se define por una expresión de RE <1%, RP <1% y HER2 de 0 a 2+ en inmunohistoquímica, con resultado negativo mediante la técnica de FISH, de acuerdo con las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Representa entre el 10 y el 15 % de todos los subtipos de CM y constituye la estirpe tumoral de peor pronóstico y mayor agresividad, con impacto tanto pronóstico como terapéutico, dado que no dispone de terapias dirigidas. Presenta una mayor incidencia en mujeres menores de 40 años, predominando en pacientes jóvenes, premenopáusicas, afroamericanas y con antecedentes heredofamiliares. Del millón de casos de CM diagnosticados anualmente a nivel mundial, aproximadamente 170.000 corresponden al subtipo triple negativo. En América Latina, este subtipo representa cerca del 20 % de las muertes por CM en pacientes de ≤45 años, con una prevalencia que oscila entre el 18 % y el 35 %. No se encontraron datos epidemiológicos específicos correspondientes a Uruguay.

Se asocia a una baja tasa de supervivencia y a elevadas tasas de recurrencia, especialmente dentro de los primeros tres años posteriores al diagnóstico, período en el que predominan las metástasis hepáticas, pulmonares y del sistema nervioso central, lo que se traduce en una elevada mortalidad. Desde el punto de vista histológico, suelen corresponder a carcinomas de alto grado, mayoritariamente ductales, con áreas de necrosis geográfica e infiltrado linfocitario estromal (3) (4) (5).

En relación con el tratamiento, el CMTN carece de terapias dirigidas. La QT constituye el tratamiento sistémico actualmente aprobado para el CMTN localizado. En los casos de enfermedad avanzada con metástasis a distancia, guías clínicas recomiendan el uso de antraciclinas o taxanos como monoterapia en primera línea de tratamiento (3) (6).



El ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) es una proteína transmembrana que se expresa en células tumorales y en células inmunitarias, representando un “mecanismo inmune adaptativo” por el cual las células cancerosas escapan de la inmunidad antitumoral. La expresión de PD-L1 se detecta aproximadamente en el 20% de los casos de cáncer de mama triple negativo.

La expresión de PD-L1 en el CMTN se determina mediante la puntuación positiva combinada (CPS), la cual se obtiene dividiendo el número de células con tinción positiva para PD-L1 (células tumorales, linfocitos, macrófagos) entre el número total de células tumorales viables, multiplicando el resultado por 100.

Asimismo, la expresión de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) junto a su ligando se ha asociado con un pronóstico favorable, evidenciado por una mayor supervivencia global y una mayor sensibilidad a la quimioterapia.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el efecto citotóxico de la quimioterapia estaría, al menos parcialmente, mediado por la activación de la respuesta inmune antitumoral. (7)

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Pembrolizumab es un anticuerpo IgG4 monoclonal que se une al receptor de muerte programada PD-1. El receptor PD-1 ha sido identificado como un regulador negativo crítico de la actividad de las células T. Si bien la inhibición de las células T mediada por PD-1 es un mecanismo para prevenir la autoinmunidad, el cáncer y las enfermedades infecciosas crónicas pueden usurpar este mecanismo de regulación para impulsar la supresión inmune (8). El enlace de pembrolizumab con este receptor en células T bloquea la activación de PD-1 y de sus ligandos, y como consecuencia bloquea la inhibición mediada por PD-1. Como resultado de este bloqueo aumenta la activación de las células T y la respuesta inmune mediada por ellas contra células tumorales (9,10).

Se presenta en forma de solución para infusión intravenosa, la dosis recomendada para adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas durante 30 minutos (11). Para tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CMTN, se administra pembrolizumab con QT en 8 dosis de 200mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400mg cada 6 semanas, hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o hasta aparición de toxicidad, seguido de tratamiento adyuvante con pembrolizumab como monoterapia en 9 dosis de 200mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400mg cada 6 semanas (11).

El pembrolizumab fue inicialmente aprobado por la FDA el 4 de setiembre de 2014 para el tratamiento de melanoma. Posteriormente, se amplió su aprobación para el tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas metastásico, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, cáncer de



endometrio, y carcinomas: urotelial, hepatocelular, de células de Merkel, de células renales, de esófago, y de células escamosas. En julio 2021, la FDA autorizó su uso para el CMTN, en etapa temprana y de alto riesgo en combinación con QT como tratamiento neoadyuvante, y luego como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía. En noviembre de 2020, la FDA otorgó una aprobación acelerada del uso de pembrolizumab en combinación con QT para pacientes con CMTN metastásico o irreseccable localmente recurrente cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS $\geq$ 10) (12).

El 17 de julio de 2015, la *European Medicines Agency (EMA)* autorizó la comercialización de pembrolizumab en la Unión Europea para el CMTN, en combinación con QT como tratamiento neoadyuvante, y monoterapia para tratamiento adyuvante. Indicado en adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con alto riesgo de recurrencia, enfermedad localmente recurrente, irreseccable o metastásica cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS $\geq$ 10 y sin previa QT para la metástasis. También para melanoma, linfoma de Hodgkin, adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica, cáncer colorrectal, y carcinomas: endometrial y de cérvix, renal, urotelial, de esófago, de pulmón de células no pequeñas, y de células escamosas de cabeza y cuello (11).

### 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, registro y cobertura a nivel internacional y de Uruguay respecto al uso de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de mama avanzado triple negativo, irreseccable o metastásico con expresión PD-L1 negativa y/o indeterminada con CPS <10, tanto en primera como en segunda o tercera línea de tratamiento.

#### Preguntas PICO

Las preguntas PICO planteadas para este reporte fueron las siguientes:

- 1) **P** – Cáncer de mama avanzado (irreseccable y/o metastásico) triple negativo con expresión PD-L1 negativa y/o indeterminada con CPS <10.

**I** – Pembrolizumab (solo o combinado con quimioterapia), en primera línea de tratamiento.

**C** – Quimioterapia

**O** – Desenlaces:

Eficacia: Sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP).

Seguridad: Eventos adversos (EA)

Calidad de vida: Evaluada con herramientas validadas para la enfermedad



2) **P** – Cáncer de mama avanzado (irresecable y/o metastásico) triple negativo con expresión PD-L1 negativa y/o indeterminada con CPS <10, en segunda o tercera línea de tratamiento.

**I** – Pembrolizumab (solo o combinado con quimioterapia) en segunda o tercera línea de tratamiento.

**C** – Quimioterapia

**O** – Desenlaces:

Eficacia: SG, SLP.

Seguridad: EA

Calidad de vida: Evaluada con herramientas validadas para la enfermedad

## 4. METODOLOGÍA

### Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed en febrero de 2026, para identificar los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y las revisiones sistemáticas (RS) que correspondieran a la pregunta PICO. Se analizó el riesgo de sesgo de los ECA con la herramienta *Risk-of-bias 2* (RoB 2) (8).

En el [Apéndice 1](#) se presentan los términos empleados en la búsqueda.

Se analizó la certeza de la evidencia de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) la cual representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuadas para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- 1) **Alta certeza**: Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
- 2) **Moderada certeza**: El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- 3) **Baja certeza**: El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
- 4) **Muy baja certeza**: Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

Las conclusiones se redactaron según lo recomendado por el documento “Redacción de los resultados con la terminología de GRADE” de Cochrane Iberoamérica (13).



## Registro y cobertura en el país

Para verificar el estado de registro y cobertura del medicamento se siguió el siguiente procedimiento:

- Se consultó el sitio web del Ministerio de Salud Pública ([www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy)), específicamente en la sección "consulta de medicamentos". Allí se buscó el principio activo "pembrolizumab" para confirmar su registro en el país y su inclusión en el FTM. Adicionalmente, cuando la evidencia científica mencionaba un fármaco comparador, también se verificó el registro de dicho medicamento. Para asegurar que los datos obtenidos estuvieran actualizados, se envió una consulta oficial por correo electrónico al Departamento de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública (MSP).
- En caso de que el medicamento estuviera incluido en el FTM se procedió a verificar si estaba financiado por el FNR, y qué indicaciones estaban incluidas en su normativa de cobertura. Esta consulta se realizó en su página web ([www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)).

## Políticas de cobertura internacional

En relación con las políticas de cobertura, se analizaron los sistemas de salud de distintos países. En América Latina, se consultaron sitios oficiales de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*, CONITEC) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). En cuanto a los sistemas de salud de referencia internacional, se revisó la información disponible en Canadá (*Canada's Drug Agency* - CDA-AMC e INESSS); Francia (*Haute Autorité de Santé* - HAS); Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence* - NICE) y España (Ministerio de Sanidad - BIFIMED).

## 5. RESULTADOS

A partir de la búsqueda, se obtuvieron 85 resultados los cuales fueron analizados por título y resumen, seleccionando 19 publicaciones para leer a texto completo. Tras la lectura a texto completo, se incluyeron 2 ECAs para el análisis de los resultados, uno de ellos con 1 seguimiento. En el [Apéndice 2](#) se presenta el diagrama de PRISMA.

En el [Apéndice 3](#) se presenta una tabla con el resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2.



A continuación, se presentan las tablas SoF para los desenlaces seleccionados. La [Tabla 1](#) corresponde a la PICO en primera línea, y la [Tabla 2](#) a la PICO en segunda o tercera línea.

**Tabla 1. Pembrolizumab + QT comparado con placebo + QT para el cáncer de mama**

**Participantes:** CMTN avanzado con CPS <10 en primera línea

**Intervención:** Pembrolizumab + QT

**Comparación:** Placebo + QT

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Mediana (meses)			Certeza
		Placebo + QT	Pembrolizumab + QT	Diferencia	
SLP Nº de participantes: 524 (KEYNOTE-355)	<b>HR 0,94</b> (0,76 a 1,16)	5,7	5,8	-	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>ab</sup>
SG seguimiento Nº de participantes: 524 (KEYNOTE-355)	<b>HR 1,04</b> (0,85 a 1,23)	15,2	14,7	-	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>ab</sup>

**Abreviaturas:** IC: Intervalo de confianza; QT: quimioterapia; HR: Hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión.

a. Amplio IC

b. No se pudieron evaluar los dominios de inconsistencia y sesgo de publicación ya que se trata de un solo ECA

**Tabla 2. Pembrolizumab comparado con QT para el cáncer de mama**

**Participantes:** CMTN avanzado con CPS <1 en segunda o tercera línea

**Intervención:** Pembrolizumab

**Comparación:** QT

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Mediana (meses)			Certeza
		QT	Pembrolizumab	Diferencia	
SG Nº de participantes: 217 (KEYNOTE-119)	<b>HR 1,27</b> (0,95 a 1,70)	11,7 (9,1 a 14,6)	6,6 (5,7 a 10,7)	-	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>ab</sup>

**Abreviaturas:** IC: Intervalo de confianza; QT: quimioterapia; HR: Hazard ratio; SG: sobrevida global.

a. Amplio IC

b. No se pudieron evaluar los dominios de inconsistencia y sesgo de publicación ya que se trata de un solo ECA

### Cortes, 2020 (14)

Ensayo clínico KEYNOTE-355, aleatorizado, doble ciego, fase 3, multicéntrico, de superioridad, que evaluó pembrolizumab + QT vs. placebo + QT en CMTN avanzado con expresión de PD-L1, como primera línea de tratamiento. La aleatorización fue 2:1, incluyendo 566 participantes en el grupo intervención y 281 en el grupo control (sin embargo, el subgrupo de interés tiene una población de 524 en total). En el segundo análisis interino la media de seguimiento fue de 25,9 (RIC 22,8 a 29,9) meses para el grupo intervención y de 26,3 (RIC 22,7 a 29,7) meses para el grupo control. No hubo pérdidas de seguimiento.



Los desenlaces primarios fueron la SLP determinada de acuerdo con los criterios RECIST versión 1.1, evaluada por un revisor central de imágenes independiente y enmascarado, y la SG, en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con CPS  $\geq 10$  (subgrupo CPS-10) o con  $10 < \text{CPS} \leq 1$ , (subgrupo CPS-1) y en la población por intención a tratar (ITT).

Este estudio realizó un análisis de subgrupos (planificado *ante hoc*) con el desenlace SG con distintos valores de *cut off* de CPS. El valor pertinente para la pregunta PICO del presente informe es el de SG con CPS  $< 10$ . El riesgo de sesgo para este desenlace, evaluado mediante Rob 2, fue bajo. Los resultados para este desenlace mostraron un HR de 0,94 (IC95%: 0,76 a 1,16), con una mediana de SLP para el grupo intervención de 5,8 meses frente a 5,7 meses para el grupo control.

Al comparar la intervención con el control, se observó en los pacientes con CPS  $\geq 10$  una mediana de SLP de 9,7 meses vs. 5,6 meses, con un cociente de riesgos (CR) para progresión o muerte de 0,65 (IC95%: 0,49 a 0,86) en los pacientes con CPS  $\geq 1$ , la mediana de SLP fue de 7,6 meses vs. 5,6 meses, con un CR de 0,74 (IC95%: 0,61 a 0,90) y en la población por intención de tratar la mediana de SLP fue de 7,5 meses vs. 5,6 meses, con un CR de 0,82 (IC95%: 0,69 a 0,97; no probado).

En cuanto a la seguridad, el porcentaje de EA de cualquier tipo fue similar entre ambos grupos de tratamiento, sin diferencias significativas según el nivel de severidad, incluidos los eventos de grados  $\geq 3$ . Existe una diferencia en los eventos inmunomediados (en especial hipotiroidismo, hipertiroidismo y neumonitis), siendo estos más frecuentes en el grupo intervención ([Apéndice 4](#)).

La calidad de vida de este estudio se evaluó en otro artículo, pero exclusivamente para la subpoblación CPS  $\geq 10$ .

#### **Cortes, 2022 (15)**

En la fase de seguimiento del ECA KEYNOTE-355, se realizó un análisis de subgrupos planificados con antelación (*ante hoc*) para el desenlace de SG aplicando distintos puntos de *cut-off* de CPS. El valor relevante para la pregunta PICO del presente informe corresponde al análisis de la SG en la subpoblación con CPS  $< 10$ . La media de seguimiento fue de 44,1 meses (RIC: 36,1 a 53,2), no registrándose pérdidas durante el mismo.

Los resultados mostraron un HR de 1,04 (IC95%: 0,85 a 1,26), con una mediana de SG para el grupo intervención de 14,7 meses *versus* 15,2 meses para el grupo control. El riesgo de sesgo para este desenlace fue bajo.

El perfil de seguridad fue muy similar al del estudio original (Cortés, 2020) ([Apéndice 5](#)).

#### **Winer, 2021 (16)**

Este ECA, KEYNOTE-119, de etiqueta abierta, fase 3, multicéntrico, de superioridad, evaluó el efecto de pembrolizumab vs. QT en CMTN avanzado como segunda o tercera línea de tratamiento. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 312 participantes en el grupo



intervención y 310 en el grupo control (sin embargo, el subgrupo de interés tiene una población de 217). La media de seguimiento fue de 31,4 (RIC: 27,8 a 34,4) meses para el grupo intervención y de 31,5 (RIC 27,8 a 34,6) meses para el grupo control. No hubo pérdidas de seguimiento.

El desenlace primario de este estudio fue la SG, definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, en pacientes con  $CPS \geq 10$ ,  $CPS \geq 1$  y en la población por ITT.

Este estudio realizó un análisis de subgrupos planificado con antelación (*ante hoc*) para evaluar la SG utilizando un punto de *cut-off* de  $CPS < 1$ . El riesgo de sesgo para este desenlace fue considerado bajo. Los resultados mostraron un HR de 1,27 (IC95%: 0,95 a 1,70), con una mediana de supervivencia de 6,6 meses (IC95%: 5,7 a 10,7) en el grupo intervención y de 11,7 meses (IC95%: 9,1 a 14,6) para el grupo control.

En referencia a la seguridad, la neutropenia fue el evento adverso más frecuente en el grupo tratado con QT, mientras que en el grupo que recibió pembrolizumab predominaron los eventos inmunomodulados, en particular el hipotiroidismo ([Apéndice 6](#)).

La calidad de vida de este estudio se evaluó en otro artículo, pero exclusivamente para  $CPS \geq 10$ . No se muestran resultados para  $CPS < 10$ .



## 6. REGISTRO Y COBERTURA EN URUGUAY

Según información brindada por el Departamento de Medicamentos del MSP, el pembrolizumab cuenta con registro en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CMTN localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$  y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. No está registrado para CPS  $<10$ .

En Uruguay, el pembrolizumab está financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para el CMTN que exprese PD-L1 y CPS  $\geq 10$ , pero no para los que expresan CPS  $<10$  (17).

### 6.1 Políticas de cobertura

**Chile:** en septiembre de 2025, el Ministerio de Salud, incorporó de manera gratuita en el sistema público de salud el pembrolizumab para CMTN (18). Sin embargo, no se pudo acceder al informe para verificar el estatus de PD-L1 y CPS.

**Canadá:** en enero de 2023, la CDA-AMC recomendó favorablemente, bajo criterios clínicos y/o condiciones, la financiación de pembrolizumab en combinación con QT para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN localmente recurrentes, irresecables o metastásicos, que no hayan recibido QT previa para la enfermedad metastásica y cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ). No obstante, no recomienda la cobertura de pembrolizumab en aquellos pacientes cuyos tumores expresen CPS  $<10$  (19).

**Reino Unido:** en diciembre de 2022, la NICE recomendó favorablemente pembrolizumab más QT (paclitaxel o nab-paclitaxel) como una opción para el tratamiento del CMTN, localmente recurrente, irresecable o metastásico, si los tumores expresan PD-L1 con una CPS  $\geq 10$  y una tinción de células inmunitarias (CI) inferior al 1 %, y bajo un convenio comercial establecido con la empresa. No existe, actualmente, recomendación de cobertura para pembrolizumab en pacientes con tumores que expresen CPS  $<10$  (20).

**España:** en 2026, el Ministerio de Sanidad autorizó la financiación de pembrolizumab en combinación con QT, para el tratamiento del CMTN localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ , y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (21). No financia el tratamiento con pembrolizumab de los pacientes con tumores que expresen CPS  $<10$ .

La búsqueda en los sitios oficiales de Argentina, Brasil y Francia no identificó información sobre la cobertura del pembrolizumab para el tratamiento del CMTN.



## 7. DISCUSIÓN y CONCLUSIONES

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer de mama altamente agresivo, de mal pronóstico, presenta altas tasas de recurrencia y tiene una mayor incidencia en mujeres jóvenes. Además, la ausencia de receptores hormonales y EGFR2 humano dificulta su tratamiento.

La evidencia encontrada sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab comparado con quimioterapia en el tratamiento del CMTN avanzado o metastásico con expresión de PD-L1, utilizando puntos de corte de CPS de 10 o 1, se basa en análisis de subgrupos de dos ECAs de moderada calidad.

En pacientes con CMTN avanzado o metastásico que expresa PD-L1 con  $CPS \geq 10$ , el uso de pembrolizumab asociado a quimioterapia, como tratamiento de primera línea, mostró un beneficio clínico y estadísticamente significativo.

Por el contrario, en el CMTN avanzado o metastásico con expresión PD-L1 y CPS menor a 10 (incluyendo los subgrupos  $CPS \geq 1$  y  $CPS < 1$ ), pembrolizumab no mostró beneficios en términos de supervivencia global ni de supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento, ni a corto ni a largo plazo. Resultados concordantes se observaron en estos mismos subgrupos de pacientes cuando fueron tratados con pembrolizumab en segunda y tercera línea de tratamiento.

En cuanto a la seguridad, el uso de pembrolizumab se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos inmunomediados, principalmente hipotiroidismo, hipertiroidismo y neumonitis.

No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que la evidencia se basa en análisis de subgrupos *ante hoc*, para los cuales el poder estadístico puede no ser suficiente, implicando estimaciones imprecisas del efecto y una mayor incertidumbre respecto a la magnitud real del mismo.

Si bien Canadá, España y el Reino Unido recomiendan favorablemente la cobertura de pembrolizumab, bajo ciertas condiciones clínicas y acuerdos comerciales, como tratamiento de primera línea del CMTN localmente recurrente, irreseccable o metastásico con expresión PD-L1 y  $CPS \geq 10$ , ninguno de estos países recomienda favorablemente el uso de pembrolizumab en pacientes con  $CPS < 10$ .

En conclusión, en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado o metastásico con expresión PD-L1 y  $CPS < 10$ , el uso de pembrolizumab probablemente no aporte beneficios en términos de eficacia y seguridad. Por el contrario, la expresión de PD-L1 con  $CPS \geq 10$  sería el punto de corte a partir del cual se observa un beneficio clínico asociado a esta intervención.

AETSU recomienda la no incorporación de pembrolizumab al FTM para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo avanzado o metastásico con expresión PD-L1 y  $CPS < 10$ .



## 10. REFERENCIAS

1. Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. Rev Med Urug. [Online].; 2010;26(3):145–53. Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902010000300004&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902010000300004&lng=es).
2. Piñeiro N, Saona G, Correa F, Zubiaurre V, Delgado L. Unidad de Evaluación Fondo Nacional de Recursos. Informe de evaluación del tratamiento del cáncer de mama avanzado. [Online].; 2022. Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: [https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2022/05/informe\\_cancer\\_mama\\_2022.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2022/05/informe_cancer_mama_2022.pdf).
3. Cisternas T. Cáncer de mama Triple Negativo. Rev Arg de Mastología. [Online].; 2019;38(138). Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: [https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2019\\_v38\\_n138/07.pdf](https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2019_v38_n138/07.pdf).
4. Contreras AC. Cáncer de mama triple negativo, otra enfermedad y nuevo reto. Rev Venezolana de Oncología. [Online].; 2021;33(1). Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375664923015/375664923015.pdf>.
5. Heredia BE, González H. Caracterización del cáncer de mama triple negativo. Finlay. [Online].; 2020;10(3):259–68. Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342020000300259&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000300259&lng=es). Epub 30-Sep-2020.
6. Luque G, Walbaum B, Camus M, Domínguez F, Merino T, et al. Cáncer de mama triple negativo: terapias sistémicas actuales y experiencia local. Rev de cirugía. [Online].; 2021;73(2):188–96. Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2452-45492021000200188&lng=es](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2452-45492021000200188&lng=es).
7. Milla E. Biomarcadores en Cáncer de Mama Triple Negativo. Sociedad Peruana de Oncología Médica. 2022.
8. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. [Online].; 2011; 480(7378):480-9.. Disponible en: [doi: 10.1038/nature10673](https://doi.org/10.1038/nature10673).



9. National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary. Pembrolizumab. [Online]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?CdrID=695789>.
10. European Medicines Agency (EMA). Keytruda: EPAR – Product Information. [Online].; 2018.. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.
11. European Medicines Agency (EMA). Keytruda (pembrolizumab) An overview of Keytruda and why it is authorised in the EU. [Online].; 2023. Acceso 18 de octubre de 2023. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf).
12. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer. [Online].; 2021. Acceso 18 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer>.
13. Cochrane Iberoamérica. Redacción de los resultados con la terminología de GRADE. [Online]. Disponible en: <https://es.cochrane.org/es/news/formulacion-de-los-resultados-de-una-revision-sistematica-con-la-terminologia-de-grade>.
14. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, et al.. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020; 396(10265):1817-1828..
15. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 387(3):217-226.
16. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS. KEYNOTE-119 investigators. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(4):499-511.
17. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamientos con medicamentos. [Online]. Acceso 18 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy/tratamientos-con-medicamentos/>.
18. Gobierno de Chile. Diario Concepción. Tratamiento gratuito para cáncer de mama triple negativo ya es una realidad en Chile. [Online]; 2025. Acceso 11 de Marzode 2026. Disponible en:



<https://www.diarioconcepcion.cl/ciudad/2025/10/09/tratamiento-gratuito-para-cancer-de-mama-triple-negativo-ya-es-una-realidad-en-chile.html>.

19. Canada's Drug Agency (CDA) - L'Agence des médicaments du Canada (AMC). Pembrolizumab. [Online]; 2023. Acceso 2026 de Marzo de 25. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-7>.
20. NICE. Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triplenegative early or locally advanced breast cancer. [Online].; 2022. Acceso 11 de Marzo de 2026.
21. Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de MARZO - 2026. [Online]; 2026. Acceso 11 de Marzo de 2026.
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019. doi: 10.1136/bmj.l4898.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y posteriormente en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía, para pacientes adultos con cáncer de mama tripl. [Online].; 2023. Acceso 11 de Marzo de 2026.

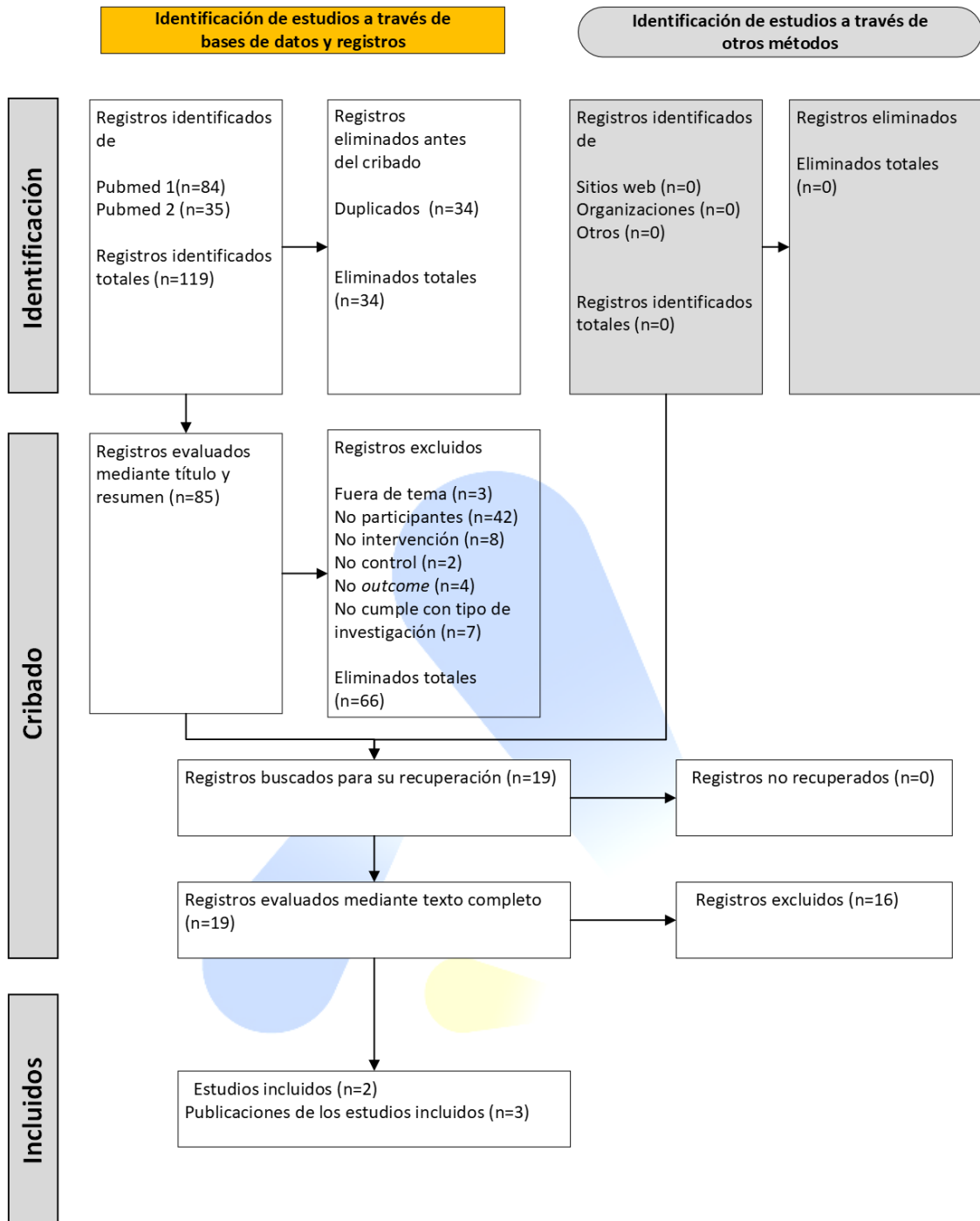


## 8. APÉNDICES

**Apéndice 1.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos.

Base de datos	Términos de búsqueda ( <i>query</i> )   Filtros	Resultados
PubMed 1	pembrolizumab AND breast cancer	84
Pubmed 2	pembrolizumab AND breast cancer AND (pdl1 negative OR CPS<10)	35

Apéndice 2. Diagrama de PRISMA de la búsqueda inicial.





**Apéndice 3.** Resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2 (22).

Estudio	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Cortes, 2020 (REF) KEYNOTE-355	SG CPS <10	+	+	+	+	+	+
Cortes, 2022 (REF) KEYNOTE-355	SG CPS <10	+	+	+	+	+	+
Winer, 2021 (REF) KEYNOTE-119	SG CPS <1	+	+	+	+	+	+

**Abreviaturas:** D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del *outcome*; D5, dominio de selección del resultado informado; SG, sobrevida global; CPS, puntuación positiva combinada.

● Bajo riesgo de sesgo; ● Algunas consideraciones de riesgo de sesgo; ● Alto riesgo de sesgo.

**Apéndice 4.** Seguridad pembrolizumab + QT vs placebo + QT en ensayo KEYNOTE-355

Parámetro		
	Pembrolizumab + QT (n=562)	Placebo + QT (n=281)
Cualquier EA	554 (99%)	276 (98%)
EA relacionado con el tratamiento*	541 (96%)	267 (95%)
Cualquier EA grado ≥3	438 (78%)	207 (74%)
EA relacionado con el tratamiento grado ≥3	383 (68%)	188 (67%)
Neutropenia	231 (41%)	107 (38%)
Neutropenia grado ≥3	167 (30%)	84 (30%)
Aumento de la alanina aminotransferasa	115 (20%)	46 (16%)
Aumento de la alanina aminotransferasa grado ≥3	33 (6%)	13 (5%)
Evento adverso inmunomediado	144 (26%)	17 (6%)
Evento adverso inmunomediado grado ≥3	29 (5%)	0
Hipotiroidismo	87 (15%)	9 (3%)
Hipertiroidismo	27 (5%)	3 (1%)
Neumonitis	14 (2%)	0
Colitis	10 (2%)	4 (1%)
Reacciones cutáneas graves	10 (2%)	1 (<1%)

**Abreviaturas:** QT, quimioterapia; EA, evento adverso



**Apéndice 5.** Seguridad pembrolizumab + QT vs placebo + QT en ensayo KEYNOTE-355 (seguimiento).

Parámetro		
	Pembrolizumab + QT (n=562)	Placebo + QT (n=281)
Cualquier EA	554 (99%)	276 (98%)
EA relacionado con el tratamiento*	541 (96%)	267 (95%)
Cualquier EA grado $\geq 3$	438 (78%)	207 (74%)
EA relacionado con el tratamiento grado $\geq 3$	383 (68%)	188 (67%)
Neutropenia	231 (41%)	107 (38%)
Neutropenia grado $\geq 3$	167 (30%)	84 (30%)
Aumento de la alanina aminotransferasa	115 (20%)	46 (16%)
Aumento de la alanina aminotransferasa grado $\geq 3$	33 (6%)	13 (5%)
Evento adverso inmunomediado	149 (27%)	18 (6%)
Evento adverso inmunomediado grado $\geq 3$	30 (5%)	0
Hipotiroidismo	89 (16%)	9 (3%)
Hipertiroidismo	24 (4%) †	3 (1%)
Neumonitis	14 (2%)	0
Colitis	10 (2%)	4 (1%)
Reacciones cutáneas graves	10 (2%)	1 (<1%)

**Abreviaturas:** QT, quimioterapia; EA, evento adverso

† El valor es menor al del estudio principal. Se considera como un error.



**Apéndice 6.** Seguridad pembrolizumab vs QT en ensayo KEYNOTE-119

Parámetro		
	Pembrolizumab (n=309)	QT (n=292)
<b>Eventos adversos relacionados con el tratamiento</b>		
Nauseas	31 (10%)	63 (23%)
Hipotiroidismo	23 (7%)	0
Pruritus	21 (7%)	8 (3%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	20 (7%)	21 (7%)
Disnea	13 (4%)	8 (3%)
Aumento de la alanina aminotransferasa	13 (5%)	20 (7%)
Anemia	13 (4%)	43 (14%)
Neuropatía sensorial periférica	4 (1%)	19 (6%)
Estomatitis	3 (1%)	21 (7%)
Disminución del recuento de glóbulos blancos	4 (1%)	35 (13%)
Disminución del recuento de neutrófilos	3 (1%)	62 (21%)
Neutropenia	1 (<1%)	86 (30%)
Eritrodisestesia palmoplantar	2 (1%)	36 (12%)
Neutropenia febril	0	10 (5%)
<b>Eventos adversos inmunomediados</b>		
Hipotiroidismo	24 (8%)	4 (1%)
Hipertiroidismo	11 (4%)	0
Neumonitis	6 (2%)	0
Reacción cutánea grave	4 (1%)	1 (<1%)

**Abreviaturas:** QT, quimioterapia