



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 045-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO
PEQUEÑAS (NSCLC) TIPO NO ESCAMOSO, METASTÁSICO Y
PROGRESIVO A PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA
BASADA EN PLATINO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

Formatado: Português (Brasil)

CONFLICTO DE INTERÉS

El Dr. Manuel Leiva ha recibido financiamiento por parte de Bristol-Myers Squibb por investigación. Los demás miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) tipo no escamoso, metastásico y progresivo a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	Instrumento europeo de calidad de vida-5 dimensiones
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
FDA	<i>USA Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LCSS	Escala de síntomas del cáncer de pulmón
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
NSCLC	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
pERC	Comité Canadiense de Expertos en Drogas
PD-1	Receptor de muerte programada
PD-L1	Ligando del receptor de muerte programada
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Consortio Médico Escocés
TRAE	Evento adverso relacionado con el tratamiento
TRO	Tasa de respuesta objetiva

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB.....	11
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i. GUÍAS CLÍNICAS	18
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	20
iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	22
V. DISCUSIÓN.....	30
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) representa el 85% de todas las neoplasias malignas de pulmón. De ellos, el subtipo histológico de células no escamosas es el más frecuente (70%). En el Perú, el cáncer de pulmón es la undécima causa de muerte entre todas las enfermedades y la segunda causa de muerte entre todos los cánceres.
- Los pacientes con NSCLC avanzado generalmente reciben quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea, no obstante, aproximadamente el 40% de los pacientes requiere tratamiento de segunda línea tras la progresión de la enfermedad. En EsSalud, docetaxel es el agente estándar en el contexto de la segunda línea de tratamiento, sin embargo, nivolumab podría ser considerado como un tratamiento alternativo.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab, con respecto a docetaxel, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.
- La evidencia científica disponible a setiembre del 2017 incluyen tres guías de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas realizadas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés); dos evaluaciones de tecnologías sanitarias elaboradas por el Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés); y un ensayo clínico de fase III, el CheckMate 057, estudio en el cual se basan todas las recomendaciones del uso de nivolumab.
- Con respecto a las guías de práctica clínica, tanto NCCN, ASCO y ESMO recomiendan el uso de nivolumab y docetaxel en la población de interés, no obstante, existe discordancia sobre la fuerza de recomendación formulada en cada una de las tres guías, a pesar de que estas se basan en la misma evidencia proveniente del estudio CheckMate 057. Así, tanto la NCCN y la ASCO recomiendan el uso de nivolumab con una mayor fuerza de recomendación que docetaxel, mientras que la ESMO recomienda ambos medicamentos con la misma fuerza de recomendación.

- Con respecto a las evaluaciones de tecnologías sanitarias, tanto la SMC de Escocia como la CADTH de Canadá, recomendaron el financiamiento de nivolumab condicionado a un descuento confidencial sobre el precio del medicamento, ya que, al precio actual, nivolumab no resulta ser costo-efectivo en ninguno de los dos contextos internacionales. Debido a ello, no es posible valorar el efecto de esta decisión y, por ende, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no puede extrapolar la información al contexto de EsSalud.
- Todas las recomendaciones del uso de nivolumab se basan en el estudio CheckMate 057, ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta y multicéntrico, cuyos resultados sugieren que nivolumab ofrece una modesta ganancia de 2.8 meses en la sobrevida global con respecto a docetaxel (12.2 meses vs 9.4 meses; HR, 0.72; IC 95%, 0.60 – 0.88; $p < 0.001$), no obstante, este efecto no se tradujo también en una ganancia sobre la sobrevida libre de progresión (2.3 meses vs 4.2 meses; HR, 0.92; IC 95%, 0.77 – 1.11; $p = 0.39$).
- Cabe resaltar que el estudio CheckMate 057 tuvo importantes limitaciones que afectaron la validez de sus resultados, los cuales incluyeron la violación del supuesto de riesgos proporcionales requerido para llevar a cabo un análisis de sobrevida utilizando el modelo de regresión de Cox y el potencial sesgo de selección detectado en el estudio.
- El supuesto de riesgos proporcionales supone que para reportar un *hazard ratio* o razón de riesgos, este debería ser constante a lo largo del estudio. No obstante, en el estudio CheckMate 057 este supuesto se incumplió, observándose un aparente mejor efecto con docetaxel al inicio del estudio, el cual fue revertido después de los 9 meses de tratamiento. Así, con el fin de cuantificar el efecto real del tratamiento con nivolumab, Hasegawa et al., utilizando el método del tiempo de supervivencia medio restringido, reportaron que el beneficio real de nivolumab sobre docetaxel era de 1.7 meses adicionales, y no de 2.8 meses, tal como se había reportado en el artículo original.
- Por otro lado, las características de los participantes no estuvieron correctamente balanceadas al inicio del estudio, existiendo una mayor proporción de pacientes menores de 65 años en el grupo que recibió nivolumab con respecto al grupo que recibió docetaxel ($p = 0.015$, análisis realizado por el IETSI utilizando el test de diferencia en proporciones, comando *prtest* en STATA). Debido a que la edad es un factor asociado al pronóstico de sobrevida en los pacientes con NSCLC avanzado (Abbasi et al. 2011) y que, por lo tanto, los pacientes en el grupo de

nivolumab, quienes eran más jóvenes, tenían mayores probabilidades de sobrevivir, es muy probable que la aparente asociación entre nivolumab y una mayor supervivencia global sea un resultado espurio consecuencia de un incorrecto proceso de aleatorización y una falta de control sobre los potenciales factores de confusión, como lo es la variable edad. Esto es más cuestionable, cuando en el protocolo del estudio se contemplaba un análisis multivariado ajustando por potenciales factores de confusión y, sin embargo, este no fue reportado.

- Con respecto a los resultados de seguridad, el ensayo CheckMate 057 mostró que el 69% y el 88% de los pacientes tratados con nivolumab y docetaxel, respectivamente, experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAEs), los cuales fueron de grado 3 o 4 en el 10% y el 54% de los pacientes, respectivamente. La diferencia en las tasas de TRAEs de grado 3 o 4 se debió principalmente a la alta incidencia de eventos adversos hematológicos (neutropenia, neutropenia febril y leucopenia) en el grupo de docetaxel, propios del tratamiento con la quimioterapia. No obstante, dichos eventos fueron dosis-dependientes y manejables en la mayoría de casos.
- Además, los resultados sobre la calidad de vida publicados como resumen en una revista científica, mostraron que la calidad de vida relacionada con la salud evaluado con el instrumento EuroQol-5D (5Q-5D) no difirió significativamente en el cambio medio de la puntuación total desde la línea de base entre los pacientes tratados con nivolumab y los tratados con docetaxel (Reck et al. 2016). Con ello, se observa una falta de consistencia entre la calidad de vida y los eventos adversos reportados en el estudio CheckMate 057.
- Con todo lo mencionado previamente se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco pues la evidencia proveniente del ensayo CheckMate 057 evaluada tiene serias limitaciones que no permite identificar una ganancia neta de nivolumab frente a docetaxel en nuestra población de interés.
- Por último, nivolumab es un medicamento que, de ser aprobado, tendría un alto impacto financiero en el contexto de EsSalud (el costo anual total para tratar a la población objetivo bordearía los 160 millones de soles), por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en otras tecnologías más costo-efectivas para la población, para que, en su lugar, se financie nivolumab. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su beneficio clínico, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 045-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017

"EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) TIPO NO ESCAMOSO, METASTÁSICO Y PROGRESIVO A PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO"

pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino. Así, la médica oncóloga Fanny Via y Rada del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla N° 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas en estadio IIIB o IV, performance statu ECOG 0-2, que hayan progresado durante o después de una quimioterapia previa basada en platino sin mutación EGFR ni ALK. Adicionalmente, en caso de tener la mutación EGFR o ALK, debe haber presentado adicionalmente progresión de enfermedad con una terapia aprobada para esas mutaciones.
I	Nivolumab 240 mg IV cada 2 semanas hasta que el beneficio clínico o se observe toxicidad inaceptable.
C	Docetaxel 75 mg/m ² de superficie corporal IV cada 3 semanas
O	Sobrevida global Tasa de respuesta objetiva Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Muertes

La PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador del IETSI, en conjunto con el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente. Esto permitirá

que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

Tabla N° 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas

P	Paciente adulto con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.
I	Nivolumab
C	Docetaxel
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en el mundo. En el 2015 se detectaron alrededor de 2.0 millones de casos nuevos causando cerca de 1.7 millones de muertes en el mismo año a nivel mundial (Institute for Health Metrics and Evaluation 2016).

En el Perú, el cáncer de pulmón es la undécima causa de muerte entre todas las enfermedades y la segunda causa de muerte entre todos los cánceres. En el 2015, alrededor de 2,519 personas fueron diagnosticadas con cáncer de pulmón en nuestro país, resultando en una tasa de incidencia de 8.02 casos por cada 100,000 personas. Ese mismo año, alrededor de 2,371 personas murieron por cáncer de pulmón, resultando en una tasa de mortalidad de 7.55 muertes por cada 100,000 personas (Institute for Health Metrics and Evaluation 2016). En el contexto del Seguro Social del Perú (EsSalud), en el 2015 se diagnosticaron 1,828 nuevos casos de cáncer de pulmón, representando el 73% de todos los casos de cáncer de pulmón diagnosticados a nivel nacional en ese año.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) representa el 85% de todos los cánceres de pulmón. Este se subdivide, a su vez, en dos subtipos basado en criterios histológicos: el cáncer de células no escamosas (adenocarcinomas, células grandes y otros subtipos) y el cáncer de células escamosas (o epidermoides), los cuales representan el 70% y el 30% de los casos con NSCLC, respectivamente (American Cancer Society 2015).

El pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón varía de acuerdo al tipo y al estadio (I al IV). Así, por ejemplo, la tasa de supervivencia a 5 años para el NSCLC en estadio IIIB y IV es de 5% y 1%, respectivamente (American Cancer Society 2015). Debido a ello, el principal objetivo del tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado es prolongar la sobrevida y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios debido al tratamiento (Lilenbaum 2017).

Los pacientes con NSCLC avanzado generalmente reciben quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea (Novello et al. 2016). Dicho tratamiento inicial puede retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia, no obstante, aproximadamente el 40% de los pacientes requiere tratamiento de segunda línea tras la progresión de la enfermedad (Stinchcombe and Socinski 2008).

Dentro del contexto de EsSalud, docetaxel (quimioterapia) es el agente estándar para el tratamiento de pacientes con NSCLC que son refractarios a los regímenes de quimioterapia de primera línea basados en platino. Sin embargo, los especialistas solicitan la aprobación de uso del producto farmacéutico nivolumab (inmunoterapia) no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional respecto a docetaxel.

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab, con respecto a docetaxel, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina (IgG4), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, el cual se acopla al receptor de muerte programada 1 (PD-1) de los linfocitos T. Las células neoplásicas pueden expresar proteínas (PD-L1 y PD-L2) que se unen al receptor PD-1 y regulan negativamente la actividad de los linfocitos T. Nivolumab, al acoplarse al receptor PD-1, impide que las proteínas PD-L1 y PD-L2 de las células neoplásicas anulen la actividad de los linfocitos T, permitiendo así que las células neoplásicas sean más vulnerables ante el reconocimiento y los ataques del sistema inmunitario (European Medicines Agency 2017a).

Nivolumab está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos que han recibido tratamiento previo

con quimioterapia (U.S. Food and Drug Administration 2017; European Medicines Agency 2017b)

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 18 de Noviembre del 2020, con número de registro: RS BE01028, y bajo el nombre comercial Opdivo 10 mg/mL(Bristol-Myers Squibb) (DIGEMID - MINSa 2017).

Comparación de costos entre nivolumab y docetaxel

Para efectos del presente Dictamen, se realizó un análisis de costos, comparando los costos directos del tratamiento con nivolumab y con docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento, y considerando solo los costos de los medicamentos de acuerdo al Sistema Informático SAP de EsSalud.

En la Tabla N° 3 se muestran los costos por curso (12 semanas) y anuales (52 semanas) con nivolumab y docetaxel, tomando como referencia un área de 1.7m² y las dosis indicadas en las etiquetas aprobadas por la FDA.

Tabla N° 3. Costo anual del tratamiento con nivolumab y docetaxel por paciente

Medicamento	Costo/unidad S/. ^a	Régimen de dosis	Costo/ciclo S/.	Costo/curso S/.	Costo/anual S/.
Docetaxel 80mg/2ml	36.50	75 mg/m ² cada 3 semanas	73.00	292.00	1,265.33
Nivolumab 40mg/4ml	2,247.12	240mg cada 2 semanas	13,482.72	80,896.32	350,550.72

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2017. (Sistema SAP - EsSalud 2017)

Se estimó que el número de casos de cáncer de pulmón en el Perú para el año 2015 fue de 3780 casos (Institute for Health Metrics and Evaluation 2016), del total de casos estimados el 73% se encuentra en EsSalud (n=2743), de los cuales el 85% corresponde a un cáncer de pulmón de tipo NSCLC (n=2332), de estos a su vez el 70% tiene el subtipo no escamoso (n=1632), de los cuales el 70% presentaría un estadio avanzado (n=1142). Con esto y considerando que el 40% de dichos pacientes recibe segunda línea de tratamiento (n=457), se tiene que la potencial población candidata a recibir nivolumab sería de aproximadamente 457 pacientes por año.

Así, considerando un horizonte de tiempo de 1 año y solo el costo del medicamento, la inversión total que tendría que hacer EsSalud para tratar dicha población específica sería de aproximadamente S/ 160'201,679.00. Además, considerando una inversión total para el mismo periodo de tiempo y número de pacientes con docetaxel de S/ 578,256.00, se tiene un costo incremental anual de nivolumab con respecto a docetaxel de aproximadamente S/ 159'623,423.00.

Tabla N° 4. Costo incremental anual total con nivolumab respecto a docetaxel

Medicamento	# pacientes	Costo anual por paciente S/	Costo anual total S/	Costo incremental anual total S/
Docetaxel	457	1,265.33	578,256.00	-
Nivolumab	457	350,550.72	160'201,679.00	159'623,423.00

De ahí que, nivolumab es un medicamento que, de ser aprobado, tendría un alto impacto financiero en el contexto de EsSalud (el costo anual total para tratar a la población objetivo bordearía los 160 millones de soles), por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en otras tecnologías más costo-efectivas para la población, para que, en su lugar, se financie nivolumab.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de nivolumab, con respecto a docetaxel, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, Medline y TRIPDATABASE, priorizándose evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o meta-análisis de) ensayos clínicos.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y páginas web de organizaciones oncológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Nivolumab
- Opdivo
- PD-1
- PD-L1
- Checkpoint Inhibitor*
- Immunotherap*
- Lung tumor/tumour
- Lung neoplasm
- Lung carcinoma
- NSCLC
- Lung cancer
- Carcinoma, Non-Small-Cell Lung (MeSH)
- Adult (MeSH)
- Clinical trial
- Systematic
- Meta-analysis

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis (MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) que hayan evaluado la pregunta PICO en cuestión. Seguidamente, se buscaron ECAs recientemente publicados que no hayan sido incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas, con el fin último de incluir toda la evidencia de alta calidad disponible a la actualidad.

Para ser elegible, un estudio tenía que cumplir con todos los siguientes criterios:

- Ser una revisión sistemática o meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de fase III o IV, o ser un ECA de fase III o IV.
- Responder a la pregunta PICO en cuestión.
- Evaluar al menos uno de los desenlaces seleccionados.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura N° 1).

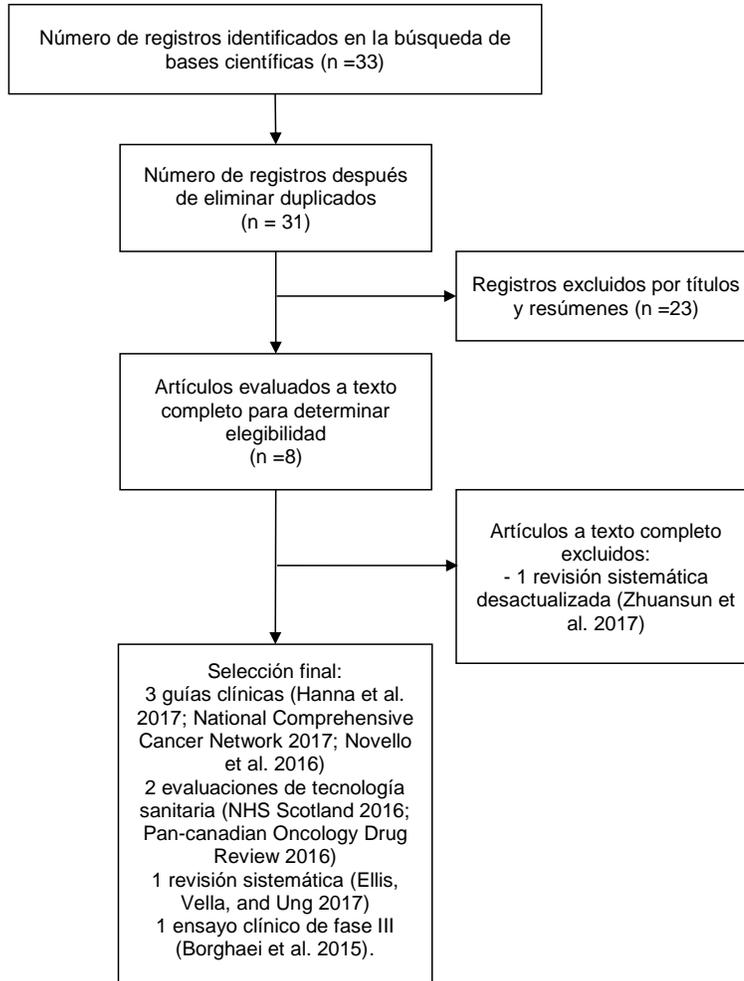
Con respecto a las GPCs, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.

D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador. La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante el instrumento AMSTAR (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) (Shea et al. 2007). Para los ECAs se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins and Sterne 2011), que consta de cinco dominios: la generación adecuada de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores, los datos de desenlace incompletos, y el reporte selectivo de desenlaces.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la eficacia y seguridad de nivolumab, con respecto a docetaxel, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

Guías de práctica clínica: Se incluyeron las guías para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas realizadas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias: Se incluyeron las evaluaciones elaboradas por el Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés).

Revisiones sistemáticas o meta-análisis: Se identificó una revisión sistemática reciente que investigó la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario ("*immune checkpoint inhibitors*"), incluyendo nivolumab, en comparación con la quimioterapia, en pacientes con NSCLC avanzado (Ellis, Vella, and Ung 2017). Según sus resultados, y de acuerdo con la evidencia disponible a noviembre del 2016, se identificó al estudio CheckMate 057 como el único ensayo clínico que responde a nuestra pregunta PICO de interés. Dado que dicho ensayo clínico será revisado en extenso en la sección de ensayos clínicos se optó por no resumir los hallazgos de esta RS en detalle. La revisión sistemática de Zhuansun et al., fue excluida debido a que su última búsqueda de literatura fue realizada con anterioridad respecto a la revisión sistemática de Ellis et al., no obstante, también identificó al estudio CheckMate 057 como el único estudio que responde a nuestra pregunta PICO. No se encontraron otros ensayos clínicos adicionales al CheckMate 057 que respondan a la pregunta PICO en cuestión.

Ensayos clínicos: Se identificó un ensayo clínico de fase III (CheckMate 057) que evaluó la eficacia clínica y seguridad de nivolumab, con respecto a docetaxel, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, avanzado (IIIB o IV), con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Version 8.2017 – July 14, 2017”
(National Comprehensive Cancer Network 2017)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas elaborado por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés). La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaborados de la guía, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de graduación (1, 2A, 2B y 3).

Dentro de su algoritmo para la terapia sistémica en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo no escamoso (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y otro tipo de células), metastásico, estado clínico o *performance status* aceptable (ECOG 0-2), estado EGFR/ALK negativo o desconocido, y que han progresado a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino, la NCCN recomienda el uso de nivolumab con categoría 1 (basado en un alto nivel de evidencia como ensayos clínicos aleatorizados bien conducidos y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada) o docetaxel con categoría 2B (basado en un menor nivel de evidencia como ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones metodológicas y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada).

La recomendación que favorece el uso de nivolumab sobre docetaxel, se basa en el ensayo clínico de fase III (CheckMate 057) que evalúa la eficacia y seguridad de nivolumab comparado con docetaxel. Este estudio será descrito en la sección de ensayos clínicos del presente documento.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Entre las limitaciones de la metodología se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos. Cabe mencionar que el presidente, el vice-presidente, así como también otros miembros del panel elaborador de esta guía, reciben honorarios por parte de Bristol-Myers Squibb, la empresa farmacéutica que fabrica nivolumab, lo cual podría generar un sesgo adicional a las recomendaciones previstas en la guía a favor de nivolumab.

En general, esta guía recomienda el uso de nivolumab como terapia de segunda línea preferida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, de tipo no escamoso, metastásico.

American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2017 - “Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update” (Hanna et al. 2017)

Es una guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio IV realizada por Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés).

Los elaboradores de esta guía realizaron una recomendación fuerte (basado en un alto nivel de evidencia como un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado: alta confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto) sobre el uso de nivolumab en pacientes con NSCLC, estado EGFR/ALK negativo o desconocido y estado clínico aceptable (ECOG 0-2), cuando la enfermedad progresa al tratamiento de primera línea con quimioterapia. Específicamente en el carcinoma de células no escamosas, esta recomendación se hizo independientemente de la expresión del tumor PD-L1 y se basó en la evidencia proveniente del ensayo clínico aleatorizado CheckMate 057, el cual será descrito y evaluado a profundidad más adelante en el presente dictamen. Por otro lado, el uso de docetaxel se recomendó solo para los pacientes con contraindicaciones a la terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario después del tratamiento de primera línea con quimioterapia (recomendación moderada, basado en un nivel de evidencia intermedio como un ensayo clínico aleatorizado con limitaciones metodológicas: moderada confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto).

No obstante, esta guía no proporciona información suficiente que permita al lector conocer cuáles fueron los métodos empleados para formular las recomendaciones, el balance riesgo-beneficio, y la correspondencia entre las recomendaciones formuladas y la evidencia en la que se basa. Otra importante limitación es el conflicto de interés con la industria que produce nivolumab (Bristol-Myers Squibb) declarado por los miembros del panel elaborador de la guía.

European Society for Medical Oncology, 2016 – “Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Novello et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, elaborado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés). La guía utilizó un instrumento de graduación adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia del I al V.

Con respecto al tratamiento de segunda línea, la guía recomienda el uso de nivolumab o docetaxel, con el mismo nivel de evidencia y fuerza de recomendación, en el tratamiento de pacientes con NSCC avanzado, previamente tratados, estado clínico aceptable (ECOG 0-2), y EGFR y ALK negativo (I: basado en un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad metodológica, B: evidencia moderada o fuerte para eficacia, pero con un limitado beneficio clínico, generalmente recomendado). Se menciona, además, que en los pacientes con tumores PD-L1 positivo se observa un beneficio clínico con nivolumab respecto a docetaxel. La recomendación sobre el uso de nivolumab se basa en el ensayo clínico CheckMate 057, el cual será descrito en la sección de ensayos clínicos del presente documento.

Entre las principales limitaciones de la metodología de la guía se encuentran la descripción poco clara sobre la metodología de búsqueda de evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Otra limitación es el conflicto de interés con la industria que produce nivolumab (Bristol-Myers Squibb), declarado por los miembros del panel elaborador de la guía.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Scottish Medicines Consortium, 2016 – “Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). SMC No. 1180/16” (NHS Scotland 2016)

El Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) opta por recomendar el uso restringido de nivolumab dentro del sistema de salud de Escocia para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC no escamoso, metastásico o localmente avanzado, después de quimioterapia previa. Dicha recomendación estuvo sujeta a un periodo máximo de tratamiento de dos años y a un descuento confidencial sobre el precio de nivolumab para alcanzar el nivel de costo-efectividad.

La recomendación del uso de nivolumab se basó en la evidencia proveniente del estudio CheckMate 057, un ensayo clínico aleatorizado controlado de etiqueta abierta que comparó nivolumab con docetaxel, el cual será descrito con detalle en la sección ensayos clínicos del presente dictamen. En general, el estudio CheckMate 057 reportó un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia global con nivolumab respecto a docetaxel. Además, los pacientes que recibieron nivolumab reportaron menos eventos adversos que los pacientes que recibieron docetaxel. La tasa de mejoría de los síntomas en los grupos fue similar y la calidad de vida fue generalmente estable para ambos grupos durante el tratamiento.

Con respecto a la asociación predictiva entre la expresión de PD-L1 y la eficacia de nivolumab reportada en el CheckMate 057, el SMC consideró que esta puede ser útil para guiar la toma

de decisiones, pero que todavía no existe suficiente información para restringir el uso de nivolumab a la expresión de PD-L1.

En lo que respecta a la evaluación económica, la empresa que produce nivolumab presentó un análisis de costo-utilidad basado en los datos del estudio CheckMate 057 sujeta a un plan de acceso a medicamentos para los pacientes (*Patient Access Scheme (PAS)*), el cual fue evaluado y aceptado por el Servicio de Salud de Escocia (NHS, por sus siglas en inglés). En él se consideró una regla de interrupción a los dos años de tratamiento y un descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial, el cual dio como resultado una razón incremental de costo-efectividad (RICE) de nivolumab versus docetaxel de £27,027 por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

De este modo, se concluyó recomendar el uso de nivolumab en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC tipo no escamoso, localmente avanzado o metastásico, pero con una regla de interrupción a los dos años de tratamiento y un descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial con la compañía fabricante de nivolumab.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 – Pan-Canadian Oncology Drug Review: “Final recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer” (Pan-canadian Oncology Drug Review 2016)

Como parte del proceso de la revisión de medicamentos del CADTH, el Comité Canadiense de Expertos en Drogas (pERC, por sus siglas en inglés) realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de nivolumab en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico que han progresado a la quimioterapia con el fin último de formular una recomendación sobre el financiamiento de nivolumab en el sistema de salud canadiense. Esta evaluación incluyó una revisión sistemática y la participación de un grupo de expertos clínicos y de defensa del paciente.

Así, basado en la evidencia disponible hasta el 2016, incluyendo el estudio CheckMate 057, el pERC concluyó recomendar el financiamiento de nivolumab (Opdivo) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico que han progresado a la quimioterapia y tienen un estado clínico aceptable (ECOG 0-2), siempre y cuando haya una reducción en el costo que le permita alcanzar un nivel aceptable de costo-efectividad.

Dicha recomendación consideró que nivolumab ofrecía una mejora significativa en la supervivencia global, la tasa de respuesta objetiva, y el perfil de toxicidad y, al menos, una calidad de vida estable comparado con docetaxel. Además, el comité consideró que nivolumab se alineaba con

los valores del paciente. Por otro lado, el comité concluyó que nivolumab, comparado con docetaxel, no era costo-efectivo en el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC avanzado o metastásico con progresión de enfermedad después de quimioterapia citotóxica.

De este modo, el comité recomendó el financiamiento de nivolumab siempre y cuando haya una reducción en el costo, ya que, al precio actual de nivolumab, no resulta ser costo-efectivo en este tipo de pacientes en el contexto de Canadá.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III CheckMate 057 ClinicalTrials.gov ID: NCT01673867 (Borghaei et al. 2015)

El objetivo de este ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta, y multicéntrico fue comparar la eficacia y seguridad de nivolumab, comparado con docetaxel, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo (NSCLC) no escamoso avanzado, previamente tratados. Fueron elegibles los pacientes con 18 años o mayores, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino, y estado clínico ECOG 0 o 1 (escala que oscila entre 0 y 5, en donde los puntajes más altos indican una mayor discapacidad relacionada con el cáncer).

Un total de 792 pacientes fueron enrolados en el estudio, de los cuales 582 fueron asignados al azar a recibir nivolumab (n=292) o docetaxel (n=290). Los pacientes recibieron nivolumab en dosis de 3 mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas (dosis que difiere de la indicada en la etiqueta aprobada por la FDA), o docetaxel en dosis de 75 mg por metro cuadrado de área superficial corporal cada 3 semanas. Ambas drogas fueron administradas vía intravenosa. El tratamiento fue administrado hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación de tratamiento debido a efectos tóxicos u otras razones.

La aleatorización se estratificó de acuerdo al tratamiento de mantenimiento previo (sí vs no) y la línea de terapia sistémica (segunda vs tercera). El desenlace clínico primario fue la supervivencia global (SG) y los secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia libre de progresión (SLP), la eficacia de acuerdo al nivel de expresión de PD-L1 y la tasa de eventos adversos.

Para el desenlace de supervivencia global, se realizó un seguimiento continuo y cada tres meses después de la discontinuación del tratamiento. La respuesta tumoral fue medida utilizando los criterios estandarizados RECIST 1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) con imágenes radiológicas en la semana nueve y luego cada seis semanas hasta la progresión de

enfermedad. La SLP se definió como el tiempo desde la asignación al azar hasta la fecha de la primera progresión documentada del tumor (según RECIST 1.1) o la muerte por cualquier causa.

Los resultados del estudio se reportaron con los datos de un análisis interino no pre-especificado en el protocolo final del estudio, cuando se habían producido el 93% de las muertes requeridas para el análisis final, esto es, 413 de las 442 muertes estimadas. Asimismo, solo para el desenlace de sobrevida global se reportaron los resultados del análisis final.

Resultados

De los 582 pacientes aleatorizados, 555 recibieron la terapia asignada (287 con nivolumab y 268 con docetaxel). Cinco pacientes en el grupo de nivolumab y 22 pacientes en el grupo de docetaxel no recibieron el tratamiento asignado, siendo las principales causas, no cumplir con los criterios del estudio para nivolumab y el retiro del consentimiento de los pacientes para docetaxel. El periodo de seguimiento mínimo en el análisis fue de 13.2 meses.

La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años. El 69% (402/582) de ellos tenía un estado clínico ECOG 1, el 92% (538/582) un estadio clínico IV, el 79% (458/582) eran fumadores o tenía antecedentes de fumar, y el 100% había recibido una terapia sistémica previa basada en platino. Otras terapias sistémicas recibidas previamente fueron los inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) (1%) y de la tirosina quinasa asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (9%).

Las características de los pacientes en ambos grupos no fueron similares al inicio del estudio, existiendo un desbalance en los porcentajes de pacientes hombres y mayores de 65 años entre docetaxel y nivolumab (58% vs 52%, y 47% vs 37%, respectivamente), siendo esta diferencia estadísticamente significativa para el porcentaje de pacientes mayores de 65 años ($p=0.015$, análisis realizado por el IETSI con los datos del apéndice suplementario del estudio). La mediana de dosis administradas en el grupo de nivolumab fue de seis dosis y en el grupo de docetaxel de cuatro dosis. Además, el 26% de los pacientes tratados con docetaxel requirió una reducción de dosis.

Del total de 582 pacientes incluidos en el estudio, 123 de 292 (42%) en el grupo de nivolumab y 144 de 290 (50%) en el grupo de docetaxel recibieron terapia sistémica subsecuente. En el grupo de nivolumab, el 23% de los pacientes recibió terapia subsecuente con docetaxel, mientras que en el grupo de docetaxel, el 2% recibió inmunoterapia subsecuente.

Sobrevida global:

Resultados del análisis interino no pre-especificado en protocolo

Con un periodo de seguimiento mínimo de 13.2 meses, la mediana de SG fue mayor en el grupo de nivolumab (12.2 meses; IC 95%, 9.7 – 15.0) en comparación al grupo de docetaxel (9.4 meses; IC 95%, 8.1 – 10.7) con un *hazard ratio* estadísticamente significativo de 0.73 (IC 96%, 0.59 - 0.89; $p=0.002$). Además, la tasa de sobrevida global al año de tratamiento fue de 51% (IC 95%, 45 – 56) con nivolumab y 39% (IC 95%, 33 – 45) con docetaxel.

Resultados del análisis final pre-especificado en el protocolo

El número de eventos requeridos para el análisis final (442 muertes) se alcanzó con un periodo de seguimiento mínimo de 17.2 meses. En este, la mediana de SG continuó siendo mayor en el grupo de nivolumab (12.2 meses; IC 95%, 9.7 – 15.1) en comparación al grupo de docetaxel (9.4 meses; IC 95%, 8.1 – 10.7) con un *hazard ratio* estadísticamente significativo de 0.72 (IC 95%, 0.60 - 0.88; $p<0.001$), lo cual cumplía con el criterio pre-especificado en el protocolo del estudio de superioridad (análisis final proyectado a un nivel de confianza de 0.041 según el método O'Brien y Fleming). Asimismo, la tasa de sobrevida global a los 18 meses de tratamiento fue de 39% (IC 95%, 34 – 45) con nivolumab y 23% (IC 95%, 19 – 28) con docetaxel.

Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva:

La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 2.3 meses (IC 95%, 2.2 – 3.3) en el grupo de nivolumab y de 4.2 meses (IC 95%, 3.5 – 4.9) en el grupo de docetaxel (*hazard ratio*, 0.92; IC 95%, 0.77 – 1.11; $p=0.39$), diferencia que no fue estadísticamente significativa. La tasa de sobrevida libre de progresión al año de tratamiento fue de 19% (IC 95%, 14 – 23) con nivolumab y 8% (IC 95%, 5 – 12) con docetaxel.

Por otro lado, la TRO fue mayor en los pacientes tratados con nivolumab comparado con docetaxel (19% [IC 95%, 15 – 24] vs 12% [IC 95%, 9 – 17], $p=0.02$). Del total de pacientes que respondieron al tratamiento, 29/56 (52%) en el brazo de nivolumab y 5/36 (14%) en el brazo de docetaxel continuaban teniendo respuesta al momento del análisis interino.

Tabla N° 5. Resultados de los desenlaces de eficacia del estudio CheckMate 057

Nivel de expresión de PD-L1	Nivolumab (n=292)	Docetaxel (n=290)
Análisis interino no pre-especificado ^a		
Mediana de SG, meses	12.2 meses (IC 95%, 9.7 – 15.0)	9.4 meses (IC 95%, 8.1 – 10.7)
<i>Hazard ratio</i>	0.73 (IC 96%, 0.59 - 0.89; p=0.002)	
Tasa de SG, 1 año	51% (IC 95%, 45 – 56)	39% (IC 95%, 33 – 45)
No. en riesgo	146	111
Mediana de SLP, meses	2.3 meses (IC 95%, 2.2 – 3.3)	4.2 meses (IC 95%, 3.5 – 4.9)
<i>Hazard ratio</i>	0.92 (IC 95%, 0.77 – 1.11; p=0.39)	
Tasa de SLP, 1 año	19% (IC 95%, 14 – 23)	8% (IC 95%, 5 – 12)
No. en riesgo	46	18
Análisis final pre-especificado ^b		
Mediana de SG, meses	12.2 meses (IC 95%, 9.7 – 15.1)	9.4 meses (IC 95%, 8.1 – 10.7)
<i>Hazard ratio</i>	0.72 (IC 95%, 0.60 - 0.88; p<0.001)	
Tasa de SG, 18 meses	39% (IC 95%, 34 – 45)	23% (IC 95%, 19 – 28)
No. en riesgo	107	61

^a Período mínimo de seguimiento de 13.2 meses, límite de significancia estadística no pre-especificado

^b Período mínimo de seguimiento de 17.2 meses, límite de significancia estadística: p<0.041

Expresión de PD-L1:

De los 582 pacientes asignados al azar, el 78% (n = 455) tenía expresión PD-L1 cuantificable. Las tasas fueron equilibradas entre ambos grupos ($\geq 1\%$: 53% y 55%, $\geq 5\%$: 41% y 38%, $\geq 10\%$: 37% y 35% en el grupo de nivolumab y docetaxel, respectivamente). La prueba de interacción estadística sugirió una fuerte asociación predictiva entre la expresión de PD-L1 y la eficacia de

nivolumab en todos los niveles de expresión (Tabla 6). No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la sobrevida global entre nivolumab y docetaxel en pacientes con <1%, <5% y < 10% de expresión de PD - L1.

Tabla N° 6. Sobrevida global (SG) según expresión de PD-L1 en la línea basal

Nivel de expresión de PD-L1	Mediana de la SG		Hazard ratio (IC al 95%)	Valor-P de interacción
	Nivolumab n	Docetaxel n		
≥ 1%	17.7 meses (n=123)	9.0 meses (n=123)	0.59 (0.43 – 0.82)	0.06
≥ 5%	19.4 meses (n=95)	8.1 meses (n=86)	0.43 (0.30 – 0.63)	<0.001
≥ 10%	19.9 meses (n=86)	8.0 meses (n=79)	0.40 (0.26 – 0.59)	<0.001

Calidad de vida:

No se reportaron los resultados de calidad de vida a pesar de que su análisis fue considerado en el protocolo del estudio.

Eventos adversos:

El 69% (199/287) de los pacientes tratados con nivolumab y el 88% (236/268) de los pacientes tratados con docetaxel reportaron un efecto adverso relacionado con el tratamiento (TRAE). Estos TRAEs fueron de grado 3 o 4 en el 10% y 54% de los pacientes, serios en el 7% y 20%, y conllevaron a la interrupción del tratamiento en el 5% y 15% en los grupos nivolumab y docetaxel, respectivamente. La diferencia en los eventos adversos de grado 3 o 4 se debió principalmente a la alta incidencia de eventos adversos hematológicos en el grupo de docetaxel.

Los efectos adversos generalmente ocurrieron con más frecuencia en pacientes que utilizaron docetaxel. Los síntomas más frecuentes fueron fatiga (16% con nivolumab frente a 29% con docetaxel), náuseas (12% frente a 26%), disminución del apetito (10% frente a 16%), astenia (10% frente a 18%), diarrea (8% frente a 23%), edema periférico (3% versus 10%), mialgia (2% frente a 11%), anemia (2% frente a 20%), alopecia (0,3 frente a 25%) neutropenia (0,3 frente a 31%) neutropenia febril (0% frente a 10%) y leucopenia (0% frente a 10%).

Los eventos adversos de especial interés incluyeron eventos adversos inmunológicos relacionados con nivolumab, que fueron la reacción cutánea (18% con nivolumab vs 13% con

docetaxel), los eventos endocrinos (9% vs 0.4%), gastrointestinales (8% vs 23%), hepáticos (5% vs 2%) pulmonares (4% vs 0.4%), hipersensibilidad/reacción de infusión (3% vs 5%) y renales (2% vs 0.4%).

Asimismo, se reportó una muerte relacionada al tratamiento con nivolumab (debido a una encefalitis) y una muerte relacionada al tratamiento con docetaxel (debido a una neutropenia febril).

Análisis crítico

En el estudio CheckMate 057 se identificaron importantes limitaciones metodológicas, entre las cuales se encuentran las siguientes:

1. Las características basales no estuvieron correctamente balanceadas (sesgo de selección): Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes menores de 65 años, existiendo una mayor proporción en el grupo que recibió nivolumab ($p=0.015$, análisis realizado por el IETSI con los datos del apéndice suplementario del estudio e utilizando el test de diferencia en proporciones, comando *prtest* en STATA). Siendo que la edad es un factor asociado al pronóstico de supervivencia de pacientes con NSCLC avanzado (Abbasi et al. 2011) y que, por lo tanto, los pacientes más jóvenes tenían mayores probabilidades de vivir más, es muy probable que la aparente asociación entre nivolumab y una mayor supervivencia global, sea el resultado de una falta de control del efecto de la edad. En otras palabras, la mayor supervivencia global observada en los pacientes que recibieron nivolumab con respecto a docetaxel, podría ser el resultado de una sobreestimación del efecto atribuible a nivolumab causado por la mayor proporción de sujetos menores de 65 años en el grupo de nivolumab. Esto es más cuestionable, cuando en el protocolo del estudio se contemplaba un análisis multivariado ajustando por potenciales factores de confusión y, sin embargo, este no fue reportado. Estas diferencias observadas en las características basales sumado a una descripción poco clara sobre la generación y ocultamiento de la secuencia de la asignación de los medicamentos, hacen cuestionables los métodos utilizados para llevar a cabo el proceso de aleatorización del estudio.
2. La falta de "ciego": Un diseño de etiqueta abierta o falta de ciego aumenta el riesgo de sesgo de detección (i.e., cuando el investigador sabe a qué grupo se ha asignado cada participante e influye sobre los resultados) y sesgo de desempeño (i.e., cuando el paciente sabe a qué grupo se le ha asignado e influye sobre los resultados). De este modo, el diseño de etiqueta abierta del CheckMate 057 pudo haber sesgado los resultados sobre la supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y los eventos adversos.

3. El reporte de resultados con información incompleta: Se detectaron sesgos informativos que pudieron haber influenciado los resultados del estudio.

Al inicio del estudio: se observó una mayor proporción de pacientes que no recibió el tratamiento asignado en el grupo de docetaxel (8%) con respecto al grupo de nivolumab (2%), siendo la mayor causa el retiro del consentimiento del paciente. Este grupo de pacientes que desistió de usar docetaxel pudo haber diferido en cuanto a características al grupo que continuó recibiendo el tratamiento, y haber influenciado en los resultados de todos los desenlaces evaluados.

Durante el estudio: adicionalmente al sesgo informativo observado en la etapa de asignación del tratamiento, en el análisis de sobrevida libre de progresión se observó una mayor proporción de pacientes con observaciones incompletas o censuradas hasta el año de seguimiento en el grupo de docetaxel (aproximadamente 7%) con respecto al grupo de nivolumab (aproximadamente 3%), según la información de las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier proporcionada en el artículo. De igual forma, si este grupo de pacientes que desistió de usar docetaxel hubiera diferido en cuanto a las características (por ejemplo, severidad) con el grupo de pacientes que continuó recibiendo docetaxel, esto hubiera introducido un importante sesgo sobre los resultados reportados.

4. La violación de supuestos a ser considerados para realizar un análisis de sobrevida utilizando el modelo de regresión de Cox: El principio básico para llevar a cabo un análisis de sobrevida es que se cumpla el supuesto de riesgos proporcionales, el cual postula que la razón de riesgos debe ser constante a lo largo del estudio. Una forma fácil de detectar que se está violando este supuesto es observar si las curvas de sobrevida se cruzan o los efectos del tratamiento sólo aparecen después de un tiempo en el estudio. Así, en el estudio CheckMate 057, la suposición de los riesgos proporcionales fue claramente violada, debido a que las curvas de sobrevida de nivolumab y docetaxel se cruzaron durante el seguimiento del estudio, observándose un aparente mejor efecto con docetaxel al inicio del estudio, el cual fue revertido después de los nueve meses de tratamiento. En los casos en los que no se cumple con el supuesto de riesgos proporcionales, se hace necesario realizar otro tipo de análisis estadísticos más avanzados que permitan cuantificar el beneficio real del tratamiento y, de este modo, tener una interpretación clínica más clara del efecto del tratamiento. Específicamente, para el estudio CheckMate 057, Hasegawa et al. (Hasegawa 2016) propusieron el uso del método del tiempo de supervivencia medio restringido, mediante el cual, la diferencia de 2.8 meses de sobrevida global a favor de nivolumab reportada en el estudio, se redujo a una diferencia de 1.7 meses (IC 95%, 0.4 – 3.1).

5. Las numerosas enmiendas en el protocolo del estudio: En el protocolo del estudio del CheckMate 057 se llevaron a cabo numerosas enmiendas, incluyendo modificaciones en el análisis de sobrevida global relacionadas al número requerido de eventos para llevar a cabo el análisis interino y final. Comparado con el protocolo inicial, en el protocolo final se incrementaron el número de muertes requeridas para realizar un análisis interno y final, esto, según los investigadores del estudio, debido al efecto tardío que ofrece la inmunoterapia sobre la sobrevida global. Dichas enmiendas pudieron haber introducido sesgos si los cambios se hubieran hecho basados en los datos del ensayo.
6. El uso de terapias subsecuentes: En el estudio, el 42% y el 50% de los pacientes tratados con nivolumab y docetaxel, respectivamente, recibieron terapia sistémica subsecuente. El cruce de brazo tras progresión ocurrió en un mayor porcentaje en el brazo de nivolumab (44 pacientes, i.e., el 23% de los que necesitaron terapia sistémica subsecuente, recibieron docetaxel después de la progresión) con respecto al brazo de docetaxel (solo 1 paciente recibió nivolumab). Este desbalance en el tipo de tratamiento subsecuente pudo haber repercutido sobre los resultados respecto a la sobrevida global obtenidos en el brazo que fue aleatorizado inicialmente a nivolumab, especialmente debido a que en este brazo hubo más pacientes que recibieron docetaxel, medicamento que no solo ha mostrado prolongar la vida de los pacientes en comparación a la mejor terapia de soporte (Shepherd et al. 2000) sino también producir una respuesta mucho más rápida en comparación a la inmunoterapia. Debido esto, no es posible atribuir el efecto observado exclusivamente al uso de nivolumab, sino que este podría ser el resultado de un efecto atribuible en el que ha contribuido docetaxel.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar recoge la mejor evidencia científica disponible a setiembre del 2017 sobre la eficacia y seguridad de nivolumab, con respecto a docetaxel, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino; en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y frecuencia de eventos adversos. Así, se incluyen tres guías de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas realizadas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) (Hanna et al. 2017; National Comprehensive Cancer Network 2017; Novello et al. 2016); dos evaluaciones de tecnologías sanitarias elaboradas por el Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) (NHS Scotland 2016; Pan-canadian Oncology Drug Review 2016); y un ensayo clínico de fase III, el CheckMate 057 (Borghaei et al. 2015).

Con respecto a las guías de práctica clínica, tanto NCCN, ASCO y ESMO recomiendan el uso de nivolumab y docetaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo no escamoso, metastásico (IV), estado EGFR/ALK negativo o desconocido, estado clínico o *performance status* aceptable (ECOG 0-2), que han progresado a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino. No obstante, existe discordancia sobre la fuerza de recomendación formulada en cada una de las tres guías, a pesar de que estas se basan en la misma evidencia proveniente del ensayo clínico CheckMate 057. Así, tanto la NCCN y la ASCO recomiendan el uso de nivolumab con una mayor fuerza de recomendación en comparación al docetaxel, mientras que la ESMO recomienda ambos medicamentos con la misma fuerza de recomendación.

Con respecto a las evaluaciones de tecnologías sanitarias, tanto la SMC de Escocia como la CADTH de Canadá, recomendaron el financiamiento de nivolumab condicionado a un descuento confidencial sobre el precio del medicamento, ya que, al precio actual, nivolumab no resulta ser costo-efectivo en ninguno de los dos contextos internacionales. Dicho en otras palabras, su financiamiento, sin considerar el descuento pactado entre las agencias evaluadoras y la empresa fabricante (Bristol-Myers Squibb), significaría una inversión de fondos no justificable dentro del marco de los sistemas de salud de Escocia y Canadá, respectivamente.

El estudio CheckMate 057 es el único ensayo clínico disponible a la actualidad que responde directamente a la pregunta PICO formulada en la presente evaluación de tecnología sanitaria. Dicho estudio, de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta, y multicéntrico, evaluó la eficacia y

seguridad de nivolumab, comparado con docetaxel, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo (NSCLC) no escamoso avanzado, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

Los resultados de este estudio se reportaron con los datos un análisis interino no pre-especificado en el protocolo final del estudio (con un periodo de seguimiento mínimo de 13.2 meses), cuando se habían producido el 93% de las muertes requeridas para el análisis final, esto es, 413 de las 442 muertes estimadas. Asimismo, solo para el desenlace de supervivencia global se reportaron resultados con un seguimiento adicional (con un periodo de seguimiento mínimo de 17.2 meses), cuando el número de muertes requeridas para el análisis final se había alcanzado.

Los resultados del análisis interino sugirieron que nivolumab ofrecía una modesta ganancia de 2.8 meses de supervivencia global con respecto a docetaxel (12.2 meses vs 9.4 meses). Además, al año de tratamiento, la tasa de supervivencia global con nivolumab fue de 51% y con docetaxel de 39%. Los resultados del análisis final fueron consistentes con los resultados del análisis interino, observándose que el beneficio de nivolumab sobre docetaxel continuaba siendo de 2.8 meses adicionales y que, a los 18 meses de tratamiento, la tasa de supervivencia global con nivolumab era de 39% y con docetaxel de 23%.

No obstante, los resultados del análisis de supervivencia global estuvieron sujetos a una serie de limitaciones, incluyendo la violación del supuesto de riesgos proporcionales requerido para llevar a cabo un análisis de supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox y el potencial sesgo de selección detectado en el estudio.

El supuesto de riesgos proporcionales supone que para reportar un *hazard ratio* o razón de riesgos, que es la medida de asociación utilizada para resumir el efecto del tratamiento en los análisis de supervivencia, este debería ser constante a lo largo del estudio. Este supuesto se incumple cuando el efecto del tratamiento aparece después de un tiempo en el estudio o cuando las curvas de supervivencia se cruzan en el gráfico del análisis. Este es el caso del estudio CheckMate 057, en donde se observó un aparente mejor efecto con docetaxel al inicio del estudio, el cual fue revertido después de los nueve meses de tratamiento. Debido a ello, en vez de reportar los *hazard ratios* crudos, los investigadores debieron haber realizado otros análisis estadísticos más avanzados que permitan cuantificar el beneficio real del tratamiento. Específicamente, para el estudio CheckMate 057, Hasegawa et al. (Hasegawa 2016) propusieron el uso del método del tiempo de supervivencia medio restringido. Así, por medio de esta técnica, la diferencia de 2.8 meses de supervivencia global a favor de nivolumab reportada en el estudio CheckMate 057, se redujo a una diferencia de 1.7 meses (IC 95%, 0.4 – 3.1), cuantificación que permite realizar una interpretación clínica más clara del efecto de nivolumab respecto a docetaxel.

Por otro lado, las características de los participantes no estuvieron correctamente balanceadas al inicio del estudio, lo que se conoce como sesgo de selección. Específicamente, se observó una mayor proporción de pacientes menores de 65 años en el grupo que recibió nivolumab con respecto al grupo que recibió docetaxel, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.015$, análisis realizado por el IETSI con los datos del apéndice suplementario del estudio e utilizando el test de diferencia en proporciones, comando *prtest* en STATA). Debido a que la edad es un factor asociado al pronóstico de sobrevida en los pacientes con NSCLC avanzado (Abbasi et al. 2011) y que, por lo tanto, los pacientes en el grupo de nivolumab, quienes eran más jóvenes, tenían mayores probabilidades de sobrevivir, es muy probable que la aparente asociación entre nivolumab y una mayor sobrevida global sea un resultado espurio consecuencia de un incorrecto proceso de aleatorización y una falta de control sobre los potenciales factores de confusión, como lo es la variable edad. Esto es más cuestionable, cuando en el protocolo del estudio se contemplaba un análisis multivariado ajustando por potenciales factores de confusión y, sin embargo, este no fue reportado.

Otras limitaciones que podrían haber influenciado los resultados de sobrevida global reportados en el estudio CheckMate 057 son el sesgo de información observado al inicio del estudio y las terapias subsecuentes administradas después de la progresión con los fármacos experimentales. En el estudio CheckMate 057 se observó una mayor proporción de pacientes que no recibió el tratamiento asignado en el grupo de docetaxel (8%) comparado con el grupo de nivolumab (2%), siendo la mayor causa el retiro del consentimiento del paciente. Este grupo de pacientes que desistió de usar docetaxel al inicio del estudio pudo haber diferido en cuanto a características (por ejemplo, severidad) con el grupo que continuó recibiendo el tratamiento, y este hecho haber sesgado los resultados del estudio.

Adicionalmente, se observó que aproximadamente el 40% y el 50% de los pacientes tratados con nivolumab o docetaxel, respectivamente, recibieron agentes terapéuticos adicionales después del tratamiento, y que el cruce de brazo tras progresión ocurrió en un mayor porcentaje en el brazo de nivolumab (44 pacientes, i.e., el 23%, recibieron docetaxel después de la progresión) con respecto al brazo de docetaxel (solo 1 paciente recibió nivolumab). Esto pudo haber repercutido sobre los resultados respecto a la sobrevida global obtenidos en el brazo que fue aleatorizado inicialmente a nivolumab, especialmente debido a que en este brazo hubo más pacientes que recibieron docetaxel, medicamento que no solo ha mostrado prolongar la vida de los pacientes en comparación a la mejor terapia de soporte (Shepherd et al. 2000) sino también producir una respuesta mucho más rápida en comparación a la inmunoterapia. Debido esto, no es posible atribuir los efectos observados exclusivamente a nivolumab, sino que este podría ser el resultado de un efecto en el que ha contribuido docetaxel.

Por lo previamente mencionado, queda claro que el modesto beneficio de 2.8 meses adicionales de sobrevida global con nivolumab respecto a docetaxel en los pacientes con NSCLC no escamoso que han progresado a quimioterapia basada en platino, podría ser el resultado de un diseño y análisis sujeto a diversos sesgos que pudieron haber distorsionado la magnitud real del efecto de nivolumab.

Además, a diferencia de los obtenidos para la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión no difirió significativamente entre nivolumab y docetaxel, no obstante, se observó una tendencia a favor de docetaxel con respecto a nivolumab (4.2 meses vs 2.3 meses, mediana de 1.9 meses adicionales). Por el contrario, cuando se observaron los resultados de la tasa de SLP al año de tratamiento, estos favorecieron a nivolumab (19%) comparado a docetaxel (8%). Dichos resultados deben ser interpretados considerando el sesgo de información introducido en el análisis debido a una mayor proporción de pacientes con observaciones incompletas o censuradas hasta el año de seguimiento en el grupo de docetaxel (aproximadamente 7%) con respecto al grupo de nivolumab (aproximadamente 3%). En otras palabras, si el grupo de pacientes que desistió de usar docetaxel hubiera diferido en cuanto a las características (por ejemplo, severidad) con el grupo de pacientes que continuó recibiendo docetaxel, esto hubiera introducido un importante sesgo sobre los resultados reportados.

Cabe mencionar que, para fines de la presente evaluación, tanto el desenlace de SLP como la tasa de respuesta objetiva fueron valorados con una menor importancia clínica respecto al desenlace de sobrevida global, dada su naturaleza subjetiva (desenlaces blandos). De hecho, los resultados de SLP y tasa de respuesta objetiva se basan en interpretaciones de imágenes radiográficas y evaluaciones clínicas que tienen el potencial de introducir sesgos, particularmente en los ensayos de etiqueta abierta, como es el caso del estudio CheckMate 057, en donde los investigadores y los pacientes saben a qué grupo de tratamiento pertenece cada paciente (Food and Drug Administration 2007; Food and Drug Administration 2015). Se suma a esto, la falta de evidencia suficiente que sustente su correlación predictiva con la sobrevida global y la calidad de vida (Gutman et al. 2013). Debido a ello, los resultados de la SLP y la tasa de respuesta objetiva no fueron considerados relevantes en la decisión final de la presente evaluación de tecnología sanitaria.

Por otro lado, los resultados del análisis de subgrupo por expresión de PD-L1 sugerirían una asociación predictiva entre la expresión de PD-L1 y la eficacia de nivolumab, no obstante, dado su carácter exploratorio, dichos resultados deben ser utilizados como fuente de hipótesis para futuros estudios y no como base para conclusiones definitivas.

Con respecto a los resultados de seguridad, el ensayo CheckMate 057 mostró que el 69% (199/287) y el 88% (236/268) de los pacientes tratados con nivolumab y docetaxel, respectivamente, experimentaron eventos adversos relacionado con el tratamiento (TRAE), los

cuales fueron clasificados con grado de severidad 3 o 4 en el 10% (30/287) y el 54% (144/268), respectivamente. Además, la tasa de TRAEs de grado 3 o 4 que conllevaron a la discontinuación del tratamiento fue de 4% (11/287) y 7% (18/268), siendo la principal causa de discontinuación, la neumonitis (3/11) y la fatiga (5/18), respectivamente.

La diferencia en los eventos adversos de grado 3 o 4 se debió principalmente a la alta incidencia de eventos adversos hematológicos (neutropenia, neutropenia febril y leucopenia) en el grupo de docetaxel, propios del tratamiento con la quimioterapia. No obstante, dichos eventos fueron manejables en la mayoría de casos, observándose una baja frecuencia de interrupciones debido a eventos hematológicos (3/18) y un solo caso de neutropenia febril fatal (1/268). Cabe resaltar que en el grupo de pacientes tratados con nivolumab también se reportó una muerte relacionada al tratamiento (1/287). Dicho en otras palabras, la diferencia observada en la frecuencia de TRAEs de grado 3 o 4 estuvo asociada a indicadores hematológicos sugestivos de un mayor riesgo de infección, los cuales fueron dosis-dependientes y manejables en la mayoría de los casos.

Además, la calidad de vida no fue evaluada en el estudio CheckMate 057 y hasta la actualidad no existe un reporte final de los resultados de calidad de vida a pesar de haber sido incluido como parte de los desenlaces a evaluar en el protocolo del estudio. Al respecto, solo se han presentado resúmenes en revistas con limitada información que no hacen posible que se lleve a cabo un análisis crítico de los resultados reportados (Gralla et al. 2016; Reck et al. 2016). No obstante, en uno de ellos (Reck et al. 2016) se menciona que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) no difirió en el cambio medio de la puntuación total desde la línea de base entre los pacientes tratados con nivolumab y docetaxel evaluado con el instrumento EuroQoL-5D (5Q-5D), y en el otro (Gralla et al. 2016) se omite dar a conocer la existencia o no de diferencias significativas en la puntuación total de calidad de vida entre ambos grupos evaluado con la escala de síntomas del cáncer de pulmón (LCSS). Con ello, se observa una falta de consistencia entre la calidad de vida y los eventos adversos reportados en el estudio CheckMate 057, si bien se observa una mayor proporción de eventos adversos en el grupo de docetaxel, estos no se traducen a un deterioro en la calidad de vida en relación al grupo de nivolumab.

Con todo lo mencionado previamente se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco pues la evidencia proveniente del ensayo CheckMate 057 evaluada tiene serias limitaciones que no permite identificar una ganancia neta de nivolumab frente a docetaxel en nuestra población de interés.

Por último, nivolumab es un medicamento que, de ser aprobado, tendría un alto impacto financiero en el contexto de EsSalud (el costo anual total para tratar a la población objetivo superaría los 160 millones de soles), por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro

beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en otras tecnologías más costo-efectivas para la población, para que, en su lugar, se financie nivolumab. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su beneficio clínico, el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que justifiquen la inversión de los recursos disponibles de EsSalud en la incorporación de nivolumab.

VI. CONCLUSIONES

- La evidencia científica disponible a setiembre del 2017 incluyen tres guías de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas realizadas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés); dos evaluaciones de tecnologías sanitarias elaboradas por el Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés); y un ensayo clínico de fase III, el CheckMate 057.
- Con respecto a las guías de práctica clínica, tanto NCNN, ASCO y ESMO recomiendan el uso de nivolumab y docetaxel en la población de interés, no obstante, existe discordancia sobre la fuerza de recomendación formulada en cada una de las tres guías, a pesar de que estas se basan en la misma evidencia proveniente del estudio CheckMate 057. Así, tanto la NCNN y la ASCO recomiendan el uso de nivolumab con una mayor fuerza de recomendación que docetaxel, mientras que la ESMO recomienda ambos medicamentos con la misma fuerza de recomendación.
- Con respecto a las evaluaciones de tecnologías sanitarias, tanto la SMC de Escocia como la CADTH de Canadá, recomendaron el financiamiento de nivolumab condicionado a un descuento confidencial sobre el precio del medicamento, ya que, al precio actual, nivolumab no resulta ser costo-efectivo en ninguno de los dos contextos internacionales. Debido a ello, no es posible valorar el efecto de esta decisión y, por ende, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no puede extrapolar la información al contexto de EsSalud.
- Todas las recomendaciones del uso de nivolumab se basan en el estudio CheckMate 057, ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta y multicéntrico, cuyos resultados sugieren que nivolumab ofrece una modesta ganancia de 2.8 meses en la sobrevida global con respecto a docetaxel (12.2 meses vs 9.4 meses; HR, 0.72; IC 95%, 0.60 – 0.88; $p < 0.001$), no obstante, este efecto no se tradujo también en una ganancia sobre la sobrevida libre de progresión (2.3 meses vs 4.2 meses; HR, 0.92; IC 95%, 0.77 – 1.11; $p = 0.39$).
- Cabe resaltar que el estudio CheckMate 057 tuvo importantes limitaciones que afectaron la validez de sus resultados, los cuales incluyeron la violación del supuesto de riesgos proporcionales requerido para llevar a cabo un análisis de

sobrevida utilizando el modelo de regresión de Cox y el potencial sesgo de selección detectado en el estudio.

- El supuesto de riesgos proporcionales supone que para reportar un *hazard ratio* o razón de riesgos, este debería ser constante a lo largo del estudio. No obstante, en el estudio CheckMate 057 este supuesto se incumplió, observándose un aparente mejor efecto con docetaxel al inicio del estudio, el cual fue revertido después de los 9 meses de tratamiento. Así, con el fin de cuantificar el efecto real del tratamiento con nivolumab, Hasegawa et al., utilizando el método del tiempo de supervivencia medio restringido, reportaron que el beneficio real de nivolumab sobre docetaxel era de 1.7 meses adicionales, y no de 2.8 meses, tal como se había reportado en el artículo original.
- Por otro lado, las características de los participantes no estuvieron correctamente balanceadas al inicio del estudio, existiendo una mayor proporción de pacientes menores de 65 años en el grupo que recibió nivolumab con respecto al grupo que recibió docetaxel ($p=0.015$, análisis realizado por el IETSI utilizando el test de diferencia en proporciones, comando *prtest* en STATA). Debido a que la edad es un factor asociado al pronóstico de sobrevida en los pacientes con NSCLC avanzado (Abbasi et al. 2011), por lo tanto, los pacientes en el grupo de nivolumab, quienes eran más jóvenes, tenían mayores probabilidades de sobrevivir, por lo que, es muy probable que la aparente asociación entre nivolumab y una mayor sobrevida global sea un resultado espurio consecuencia de un incorrecto proceso de aleatorización y una falta de control sobre los potenciales factores de confusión, como lo es la variable edad. Esto es más cuestionable, cuando en el protocolo del estudio se contemplaba un análisis multivariado ajustando por potenciales factores de confusión y, sin embargo, este no fue reportado.
- Con respecto a los resultados de seguridad, el ensayo CheckMate 057 mostró que el 69% y el 88% de los pacientes tratados con nivolumab y docetaxel, respectivamente, experimentaron eventos adversos relacionado con el tratamiento (TRAEs), los cuales fueron de grado 3 o 4 en el 10% y el 54% de los pacientes, respectivamente. La diferencia en las tasas de TRAEs de grado 3 o 4 se debió principalmente a la alta incidencia de eventos adversos hematológicos (neutropenia, neutropenia febril y leucopenia) en el grupo de docetaxel, propios del tratamiento con la quimioterapia. No obstante, dichos eventos fueron dosis-dependientes y manejables en la mayoría de casos.
- Además, los resultados sobre la calidad de vida publicados como resumen en una revista científica, mostraron que la calidad de vida relacionada con la salud

evaluado con el instrumento EuroQol-5D (5Q-5D) no difirió significativamente en el cambio medio de la puntuación total desde la línea de base entre los pacientes tratados con nivolumab y los tratados con docetaxel (Reck et al. 2016). Con ello, se observa una falta de consistencia entre la calidad de vida y los eventos adversos reportados en el estudio CheckMate 057.

- Con todo lo mencionado previamente se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco pues la evidencia proveniente del ensayo CheckMate 057 evaluada tiene serias limitaciones que no permite identificar una ganancia neta de nivolumab frente a docetaxel en nuestra población de interés.
- Por último, nivolumab es un medicamento que, de ser aprobado, tendría un alto impacto financiero en el contexto de EsSalud (el costo anual total para tratar a la población objetivo bordearía los 160 millones de soles), por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en otras tecnologías más costo-efectivas para la población, para que, en su lugar, se financie nivolumab. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su beneficio clínico, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo no escamoso, metastásico, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

VII. RECOMENDACIONES

- En todas las guías internacionales de práctica clínica consultadas, docetaxel sigue siendo recomendado como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso, metastásico, y con progresión a quimioterapia basada en platino. Otras opciones terapéuticas para esta condición clínica son el pemetrexed y la gemcitabina (National Comprehensive Cancer Network 2017). Estos medicamentos se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbasi, Salah, Ahmed Badheeb, Salah Abbasi, and Ahmed Badheeb. 2011. "Prognostic Factors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Patient Characteristics and Type of Chemotherapy." *Lung Cancer International* 2011: 1–4. doi:10.4061/2011/152125.

American Cancer Society. 2015. "Lung Cancer (Non-Small Cell)." <https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>.

Borghaei, Hossein, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R Spigel, Martin Steins, Neal E Ready, Laura Q Chow, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer." *The New England Journal of Medicine* 373 (17): 1627–39. doi:10.1056/NEJMoa1507643.

DIGEMID - MINSA. 2017. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed September 5. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

Ellis, Peter M., Emily T. Vella, and Yee C. Ung. 2017. "Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review." *Clinical Lung Cancer*. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.clc.2017.02.001.

European Medicines Agency. 2017a. "Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto: OPDIVO 10mg/ml Concentrado Para Solución Para Perfusión." *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–74. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

European Medicines Agency. 2017b. "Find Medicines." http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

Food and Drug Administration. 2007. "Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics." doi:10.1089/blr.2007.9941.

Food and Drug Administration. 2015. "Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry." doi:10.1089/blr.2007.9941.

Gralla, Richard J., David R. Spigel, Bryan Bennett, Fiona Taylor, John R. Penrod, Michael DeRosa, Homa Dastani, Lucinda Strycker Orsini, and Martin Reck. 2016. "Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) as a Marker of Treatment (Tx) Benefit with Nivolumab (Nivo) vs Docetaxel (Doc) in Patients (Pts) with Advanced (Adv) Non-Squamous (NSQ) NSCLC from CheckMate 057." *J Clin Oncol* 34 (suppl 15). doi:10.1200/JCO.2016.34.15.

Gutman, S I, M Piper, M D Grant, E Basch, D M Oliansky, and N Aronson. 2013. "Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life?" *AHRQ Publication No. 13-EHC074-EF*. Rockville, MD. <papers://5aefccea-9729-4def-92fe-c46e5cd7cc81/Paper/p88494>.

Hanna, Nasser, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, et al. 2017. "Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." *Journal*

of *Clinical Oncology* 35. doi:10.1200/JCO.2017.74.6065.

Hasegawa, Takahiro. 2016. "Nivolumab in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer [Letter to the Editor]." *New England Journal of Medicine* 374 (5): 492–93. doi:10.1056/NEJMc1514509.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2016. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Lilenbaum, Rogerio C. 2017. "Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Subsequent Systemic Therapies for Previously Treated Patients." In *UpToDate*, edited by James R Jett and Sadhna R Vora. Waltham, MA.

National Comprehensive Cancer Network. 2017. "Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 8.2017." doi:10.1007/s10269-013-2303-9.

NHS Scotland. 2016. "Nivolumab, 10mg/mL, Concentrate for Solution for Infusion (Opdivo®). SMC No. (1180/16)," no. September: 1–12.

Novello, S., F. Barlesi, R. Califano, T. Cufer, S. Ekman, M. Gaj Levra, K. Kerr, et al. 2016. "Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): V1–27. doi:10.1093/annonc/mdw326.

Pan-canadian Oncology Drug Review. 2016. "Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer."

Reck, M., J.R. Brahmer, B. Bennett, F. Taylor, J.R. Penrod, M. Derosa, H. Dastani, and R. Gralla. 2016. "Overall Health Status (HS) in Patients (Pts) with Advanced (Adv) Non-Squamous (NSQ) NSCLC Treated with Nivolumab (Nivo) or Docetaxel (Doc) in CheckMate 057." *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6). doi:10.1093/annonc/mdw383.17.

Shea, Beverley J., Lex M. Bouter, Joan Peterson, Maarten Boers, Neil Andersson, Zulma Ortiz, Tim Ramsay, Annie Bai, Vijay K. Shukla, and Jeremy M. Grimshaw. 2007. "External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)." *PLoS ONE* 2 (12). doi:10.1371/journal.pone.0001350.

Shepherd, Frances A., Janet Dancey, Rodryg Ramlau, Karin Mattson, Richard Gralla, Mark O'Rourke, Nathan Levitan, et al. 2000. "Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy." *Journal of Clinical Oncology* 18 (10): 2095–2103. doi:10.1200/JCO.2000.18.10.2095.

Sistema SAP - EsSalud. 2017. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Stinchcombe, T. E., and M. A. Socinski. 2008. "Considerations for Second-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer." *The Oncologist* 13 (Supplement 1): 28–36. doi:10.1634/theoncologist.13-S1-28.

U.S. Food and Drug Administration. 2017. "FDA Approved Drug Products." <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Zhuansun, Yongxun, Fengting Huang, Yumo Du, Lin Lin, Rui Chen, and Jianguo Li. 2017. "Anti-PD-1/PD-L1 Antibody versus Conventional Chemotherapy for Previously-Treated, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials." *Journal of Thoracic Disease* 9 (3): 655–65. doi:10.21037/jtd.2017.03.104.