



MEDICAMENTOS

ANÁLISIS DE LA SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE NIVOLUMAB

Indicación de uso: tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas de histología escamosa metastásico que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.

Agosto, 2017



Análisis de la solicitud de inclusión de nivolumab. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2017. <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Recurso electrónico

Evaluación de Tecnologías para la Salud; nivolumab; cáncer pulmonar de células no pequeñas tipo escamoso.

Agosto, 2017

D.R. Secretaría de Salud

Lieja 7, Col. Juárez

06600, México, Ciudad de México

México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

Sugerencia de cita:

Análisis de la solicitud de inclusión de nivolumab. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2017. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud> [Consulta dd/mm/año].

Los análisis de las solicitudes de actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CBCISS) son elaborados por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), a solicitud de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CICBCISS), en los casos que por su naturaleza resulten convenientes para resolver una solicitud de actualización (inclusión, modificación o exclusión) de insumos para la salud, sin que tenga carácter vinculante.

Estos documentos contienen una evaluación objetiva e imparcial tanto de la información incluida en la solicitud como de la mejor evidencia disponible a nivel nacional e internacional sobre la seguridad, eficacia o efectividad comparativa y eficiencia del insumo propuesto para actualización del CBCISS, a la fecha de la realización de los análisis.

CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente análisis.

Este documento puede usarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Los integrantes de este Centro se declaran libres de conflicto de interés. Este documento se realizó con financiamiento y recursos de la Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón se encuentra actualmente entre las patologías oncológicas más frecuentes en nuestro país realizándose diagnósticos tardíos¹. En el 2012, en nuestro país, la tasa de incidencia calculada fue de 10.5 por 100,000 en hombres, y de 4.9 por 100,000 en mujeres, es la segunda causa de muerte en hombres y la octava en mujeres². La tos es el síntoma más frecuente, presentándose en el 65% de los pacientes al momento del diagnóstico¹. La broncoscopia ha mostrado una efectividad para el diagnóstico de un 90% a 94% en pacientes con lesión central, y la biopsia por aspiración con aguja fina percutánea transtorácica posee una sensibilidad de 95% a 97% y especificidad de 96% a 100% para diagnosticar lesiones periféricas¹.

Para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) de tipo escamoso metastásico, se considera la combinación de cisplatino o carboplatino con vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina o pemetrexed, ya que mejoran la supervivencia de forma similar. Algunas opciones de terapia sistémica de segunda línea para el CPCNP de tipo escamoso metastásico son: inmunoterapia, quimioterapia o inhibidores de la cinasa en pacientes que han recibido tratamiento con platino.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une con el receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, lo que libera la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral^{1,3}.

Nivolumab, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso, recibió aprobación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)⁴, la Food and Drug Administration

(FDA)^{5,6} y la European Medicines Agency (EMA)⁷.

EVIDENCIA CLÍNICA

EFICACIA

Brahmer (2015)⁸, ensayo clínico aleatorizado que compara nivolumab contra docetaxel en pacientes con CPCNP de tipo escamoso estadios IIIB y IV con recurrencia posterior a tratamiento con platino, obteniendo una mejora en sobrevida global de 9.2 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 7.3 a 13.3) en el grupo de nivolumab, comparado con 6 meses (IC del 95%: 5.1 a 7.3) en el grupo de docetaxel (hazard ratio [HR] 0.59; IC del 95%: 0.44 a 0.79; $p < .001$). La tasa de sobrevida a un año fue de 42% (IC del 95%: 34 a 50) en el grupo de nivolumab y de 24% (IC del 95%: 17 a 31) en el grupo de docetaxel. La tasa de sobrevida libre de progresión a un año fue de 21% (IC del 95%: 14 a 28) con nivolumab y de 6% (IC del 95%: 3 a 12) en el grupo control. Aunque se menciona en el artículo como no favorable el análisis en pacientes mexicanos, no se especifican los datos para realizar esta conclusión.

Rivzi (2015)⁹, ensayo clínico fase II de un solo brazo, realizado en población similar al estudio antes descrito, obtuvo una mediana de sobrevida libre de progresión de 1.9 meses (IC del 95%: 1.8 a 3.2) con una sobrevida libre de progresión de 25.9% (IC del 95%: 18.0 a 34.6) a 6 meses y 20% (IC del 95%: 12.8 a 28.5) al año. La mediana de la sobrevida global fue de 8.2 meses (IC del 95%: 6.1 a 10.9 meses) y la sobrevida global a un año fue de 40.8% (IC del 95%: 31.6 a 49.7).

SEGURIDAD

En cuanto a seguridad, en el estudio Brahmer (2015)⁸, los eventos adversos relacionados al uso de los distintos tratamientos, incluyendo hematológicos y no hematológicos, fueron menos frecuentes en el grupo de nivolumab, con 58% de pacientes con eventos adversos de

cualquier grado, 7% de grado 3 o 4, y ninguno de grado 5, en comparación con el grupo de docetaxel, donde se presentaron 86% de cualquier grado, 55% de grado 3 o 4, y 2% de grado 5. El evento adverso más frecuentemente presentado en el grupo de nivolumab fue fatiga 16%, seguido de hiporexia 11% y astenia 10%. En el grupo de docetaxel los más frecuentes fueron neutropenia 33%, fatiga 33%, alopecia 22% y náusea 23%. El abandono de tratamiento por eventos adversos fue menos frecuente en el grupo de nivolumab (3%), en comparación con el grupo de docetaxel (10%).

En Rivzi (2015)⁹, los eventos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en 6 pacientes, más comúnmente neumonitis y diarrea. Los abandonos relacionados al tratamiento fueron 14 de 117 pacientes (12%), 5 por neumonitis, 2 por fatiga y 7 por otros eventos (rash, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, insuficiencia adrenal, diarrea, polineuropatía y neuropatía sensitiva). Dos muertes fueron atribuidas al manejo con nivolumab, uno por hipoxia secundaria a neumonía, el segundo paciente murió por un evento cerebrovascular isquémico.

No se encontraron alertas sanitarias publicadas por COFEPRIS, EMA o FDA en relación a nivolumab.

CONCLUSIONES DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La evidencia analizada para nivolumab, de buena calidad, metodológica, en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo escamoso metastásico que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino, demuestra que fue superior, tanto en sobrevida global como en sobrevida libre de progresión, al uso de docetaxel, con un perfil de seguridad superior (eventos adversos menos frecuentes, tanto hematológicos como no hematológicos).

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (2016)¹⁰, recomienda, como uso en segunda línea para pacientes con CPCNP de tipo escamoso metastásico, docetaxel y nivolumab, siendo el segundo una mejor opción debido a su perfil de seguridad, mencionando como otra opción terapéutica existente a pembrolizumab.

La guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2015)¹¹, sugiere el uso de docetaxel, erlotinib o gefitinib en pacientes con CPCNP de tipo escamoso metastásico, como segunda línea de tratamiento. El nivolumab es mencionado como tratamiento en estudio en pacientes con estadio IV con marcadores EGFR/ALK negativos, pero la evidencia es mínima.

EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

La Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) (2016)¹², recomendó el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con CPCNP de tipo escamoso y de tipo no escamoso en etapa avanzada o metastásico, que progresaron durante o después de un tratamiento con quimioterapia.

La Haute Autorité de Santé (HAS) (2016)¹³, autorizó nivolumab, en monoterapia en segunda línea, para el tratamiento de CPCNP de tipo escamoso avanzado o metastásico posterior a quimioterapia. Nivolumab incrementa la mediana de sobrevida global en 3.2 meses comparado con docetaxel en pacientes tras fallo a quimioterapia basada en platino y provee valor clínico adicional “moderado” comparado con docetaxel en la indicación terapéutica señalada.

IMPlicACIONES ECONÓMICAS

Se analizó un análisis de costo-efectividad (ACE), llevado a cabo a través de un modelo de supervivencia fraccionada en comparación con docetaxel, para el tratamiento de pacientes con CPCNP del tipo escamoso avanzado (etapas IIIB o IV), bajo la perspectiva de las instituciones de sector público de salud en México, en un horizonte temporal de 5 años. Se utilizó como medida de efectividad los años de vida ganados (AVG). Se consideraron los costos médicos directos (medicamentos, manejo de la enfermedad y eventos adversos) y una tasa de descuento del 5% para costos y beneficios¹⁴.

Los resultados del ACE muestran que nivolumab no resulta una opción costo-efectiva en comparación con docetaxel en el tratamiento de pacientes con CPCNP del tipo escamoso avanzado (etapas IIIB o IV). Los resultados del escenario base muestran una razón costo-efectividad incremental (RCEI) considerablemente superior, estimado en 15.8 veces el umbral de costo-efectividad de un PIB per cápita establecido en la Guía para la Evaluación de Insumos para la Salud (GEIS) del Consejo de Salubridad General (CSG)¹⁵.

Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela, por la incertidumbre asociada a los siguientes aspectos:

- 1) Se reconoce que nivolumab es un medicamento de reciente introducción y los datos de seguimiento en pacientes con CPCNP publicados en revistas internacionales reportan hasta un año y medio de uso. Aunado a esto, es importante considerar que el estudio clínico del cual se obtienen los parámetros de eficacia y de seguridad para el ACE, es un estudio multicéntrico fase 3 donde se presentan los resultados para los primeros 12 meses de tratamiento con nivolumab, por lo que actualmente no se conoce el comportamiento real a largo plazo del tratamiento, en eficacia y en seguridad⁸.
- 2) La administración continua del medicamento en los pacientes que mostraron respuesta prolongada, sigue en estudio y hasta que se presenten estos resultados, se podrá conocer el efecto neto de la supervivencia en pacientes con CPCNP de células escamosas asociado al tratamiento con nivolumab.

REFERENCIAS

1. Guía de práctica clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas: Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México: Secretaría de Salud, CENETEC, IMSS; 2009.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Internet]. GLOBOCAN. [Actualizado 2012; citado 11 abril 2017]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
3. National Cancer Institute. Cancer. [Internet]. [Actualizado 2017; citado 11 abril 2017]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/protratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#cit/section_1.20
4. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Registro sanitario de nivolumab. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2017.
5. Food and drug administration (FDA). [Internet]. Opdivo. [Citado 05 abril 2017]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s022lbl.pdf
6. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. Opdivo. [Citado 05 abril 2017]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/125554orig1s007ltr.pdf
7. European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Opdivo. [Citado 5 abril 2017].
8. Brahmer J, Reckamp KL, Bass P, Crino L, Eberhardt EE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 Jul; 373(2):123-135.
9. Rivzi NA, Maziérez J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint

- inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar; 16(3):257-265.
10. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep; 27(Suppl 5):v1-v27.
 11. Masters A, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct; 33(30):3488-3515.
 12. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Economic Guidance Report: Nivolumab (Opdivo) for Non-Small Cell Lung Cancer. [Evaluación de Tecnologías Sanitarias]; 2016.
 13. Haute Autorité de Santé (HAS). OPDIVO (nivolumab), anti-PD-1 antibody: in the treatment of squamous, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after prior chemotherapy. [Evaluación de Tecnologías Sanitarias]; 2016.
 14. Estudio de evaluación económica de nivolumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo escamoso en segunda línea. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2017.
 15. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Guía de Evaluación de Insumos para la Salud. Ciudad de México; diciembre 2017.



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CENETEC
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD