

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	DIRECCION DE ATENCIÓN Y EVALUACIÓN COMISIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ALTO IMPACTO (CEMAI)	POSICIONAMIENTO 15/16
		Página 1 de 5
INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE NIVOLUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO		

Introducción

El Cáncer de Pulmón (CP) es el tumor que más muertes causa en los países desarrollados, representando un problema sanitario de primera magnitud. Globalmente, el CP representa el 13% de todos los nuevos cánceres diagnosticados cada año, afectando cada año alrededor de 26.700 españoles con una incidencia ajustada por edad de 76,8 / 100.000 en hombres y de 15,7 / 100.000 en mujeres.

El CP se puede clasificar en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan un 15%-20% de los CP) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM representan el 80%-85% restante de los CP). Los principales tipos histológicos del CPNM incluye los siguientes: epidermoide o escamoso (aproximadamente un 25% a 30%) y los no escamosos, que incluyen adenocarcinoma y el de células grandes.

El tratamiento de pacientes con CP dependerá en gran medida de la histología, el estadio tumoral, las características moleculares, y una evaluación del estado de salud general del paciente. Los pacientes con estadio I, II o III de CPNM son generalmente tratados con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia, o un enfoque combinado. La terapia sistémica se indica generalmente para los pacientes que debutan con enfermedad avanzada, incluyendo los que presentan metástasis (estadio IV) o recaen después del tratamiento inicial.

Indicación formalmente aprobada:

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de CPNM de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico en segunda línea, en pacientes adultos. EMA (19/06/2015).

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Ensayo pivotal fase III (CheckMate 017) en CPNM escamoso, y pivotal fase III (CheckMate 057) en CPNM no escamoso.

CHECKMATE 017 (fase III)

Ensayo aleatorizado 1:1, no ciego, comparando Nivolumab con Docetaxel, cuya variable principal fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la calidad de vida que se evaluó mediante la Lung Cancer Symptom Scale LCSS ASBI de 6 síntomas.

Se siguió un esquema de tratamiento sobre con Nivolumab 3mg/Kg vía intravenoso cada 2 semanas sobre 131 pacientes y docetaxel 75mg/m² en perfusión venosa cada 3 semanas (129 pacientes), con ECOG ≤1, con diagnóstico de **CPNM de células escamosas** (estadio IIIB/IV) con enfermedad recurrente o progresiva después de la terapia multimodal o durante / después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE NIVOLUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La calidad de vida se evaluó mediante la LCSS ASBI de 6 síntomas y puesto que se estima que más del 80% de los pacientes con CP mueren dentro de un período de 1 año, asuntos relacionados con la calidad de vida cobran especial importancia a la hora de evaluar si la ganancia de SG es lo suficientemente importante.

CHECKMATE 057 (fase III)

Ensayo aleatorizado 1:1, no ciego, comparando Nivolumab con Docetaxel, con un diseño similar al anterior, cuya variable principal también fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva, la SLP y la eficacia en función de la expresión de PD-L1, en pacientes con ECOG \leq 1, y diagnóstico de **CPNM de células no escamosas** (estadio IIIB/IV) con enfermedad recurrente o progresiva después de la terapia multimodal o durante / después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino.

Uno de los posibles inconvenientes de estos ensayos, es que se trata de ensayos no enmascarados, posiblemente por la dificultad de manejo de los fármacos citostáticos o por la diferente periodicidad de administración de ambos brazos del ensayo. Pero al considerar como variable principal la SG, no parece que esto vaya a influir de manera considerable en los resultados del mismo y además los resultados son revisados tanto por el investigador, como por un comité independiente.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia**: Ambos estudios fueron finalizados anticipadamente dado que demostraron en ambos casos superioridad en la variable principal, sin embargo si analizamos las curvas de SG en los estudios pivotaes, se observa que los pacientes con mal pronóstico (progresión rápida) no se benefician del tratamiento, a diferencia de una población de largos respondedores que se encuentran entre los pacientes con mejor pronóstico.

En el estudio **CheckMate 017 en CPMN escamoso**, Nivolumab alcanza una SG de 9,2 meses vs. 6,0 meses del docetaxel, con una diferencia de medianas de SG de 3,2 meses, HR 0,59 (IC 95%, 0,44-0,79) y $p < 0,001$. La diferencia de medianas de SLP, aun siendo favorable a Nivolumab, es bastante pequeña, con 0,7 meses, presentando un HR=0.62 (IC95%, 0,47-0,81) y $p < 0,001$.

En el análisis por subgrupos de SG, nivolumab no presenta diferencias que muestren interacción, exceptuando el subgrupo de "**Rest of world**" (Argentina, Australia, Chile, Mexico y Perú) con un HR de 1,53 (0,65-3,62) y una $n=31$ y a los **mayores de 75 años**, cuyo HR fue de 1,85 (0,76-4,51) y una $n=29$. Estos subgrupos parecen no beneficiarse del tratamiento.

En cuanto a la calidad de vida evaluada por la LCSS ASBI, la proporción de pacientes que experimentó mejoría clínicamente significativa en la semana 12 fue 20,0% (95CI%, 13,6-27,7) en el grupo de nivolumab frente a 21,9% (95%CI, 15,3-29,8) en el grupo de docetaxel.



**INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
NIVOLUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO**

En el estudio de **CPNM no escamoso CheckMate 057**, Nivolumab alcanza una SG de 12,2 meses vs. 9,4 meses del docetaxel, con una diferencia de medianas de SG de 2,8 meses, HR 0,73 (IC 95%, 0,59-0,89) y $p=0,002$. La SLP fue favorable a Docetaxel con una mediana de 4,2 meses vs 2,3 de Nivolumab, sin poder afirmar por tanto que sea un resultado clínicamente relevante. Hay que añadir a esto la falta de resultados publicados de calidad de vida, algo que sería muy interesante y de bastante utilidad en el caso que nos ocupa.

En el estudio se observó una mayor frecuencia de muertes en el grupo tratado con nivolumab en los primeros seis meses de tratamiento, y una fuerte asociación predictiva entre la expresión de PD-L1 para todas las variables de eficacia. Se realizaron análisis exploratorios que sugirieron que los pacientes tratados con nivolumab en los que estén presentes ciertos factores indicativos de peor pronóstico o enfermedad agresiva (ECOG 1, < 3 meses desde el último tratamiento y “progresión” como mejor respuesta al tratamiento previo), junto con baja expresión PD-L1 (<10% PD-L1) pueden experimentar muerte temprana (< 3 meses) más frecuentemente en comparación con docetaxel

En el análisis por subgrupos los resultados en SG favorecieron a nivolumab en la mayoría de los subgrupos predefinidos, excepto en los pacientes con mutación EGFR (HR 1,18 IC 95%: 0.69-2.00), en no fumadores (HR 1.02 IC95% 0.64-1.61) y pacientes que habían recibido nivolumab en tercera línea (HR 1,34 IC95% 0.73-2.43).

- Criterio primario de **seguridad**:

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de Docetaxel que en el de Nivolumab. Los más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron en el grupo de Nivolumab; fatiga (16%), disminución del apetito (11%), y astenia (en 10%); en el grupo de Docetaxel, neutropenia (33%), fatiga (33%), alopecia (22%), náuseas (23%) y diarrea (20%).

Los **efectos adversos graves**, fueron menos frecuentes en el brazo de Nivolumab que en el de Docetaxel y en cuanto a efectos adversos debidos al tratamiento de cualquier grado, que se informaron con mayor frecuencia en los pacientes (en $\geq 3\%$ de los pacientes) fueron hipotiroidismo (4% con Nivolumab vs. 0% con Docetaxel), diarrea (8% vs. 20%), pneumonitis (5% vs 0%), aumento del nivel de creatinina en sangre (3% vs. 2%) y rash (4% vs. 6%).

Los **efectos adversos** que condujeron a la **interrupción** del tratamiento, se dieron con menor frecuencia en el grupo Nivolumab que en el grupo Docetaxel (en 3% vs. 10% de los pacientes) y no se registraron muertes que se atribuyeran a Nivolumab, frente a tres muertes que se atribuyeron a Docetaxel).

Datos que se deberían tener en cuenta en la práctica clínica habitual son que en estos ensayos se excluyen los pacientes con un ECOG ≥ 1 , la mayoría de pacientes incluidos tienen **\leq de 65 años**, que la presencia o expresión de **PD-L1** no se ha podido relacionar con la respuesta al tratamiento con Nivolumab en CPNM escamoso, pero sí ha demostrado serlo en CPNM no escamoso y que parece que los pacientes que **progresan más lentamente** en su enfermedad son los que se benefician de una SG mayor.



**INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
NIVOLUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO**

- Criterio secundario de **conveniencia**:

La pauta de administración es en perfusión iv de 60 minutos cada dos semanas lo que aumentaría la ocupación en Hospital de día, sin embargo no estimamos que la forma de administración de Nivolumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

- Criterio secundario de **coste**:

El coste a precio notificado oscila entre 24.896-18.672 € para 8 o 6 ciclos para CPNM epidermoide y no epidermoide respectivamente.

Para establecer el coste eficacia incremental por año de vida ganado, se han tomado los datos de la mediana de SG obtenida en el ensayo "CheckMate 017" que es de 3,2 meses, obteniendo 0,26 años de vida ganados (AVG). En este caso no podemos calcular los años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC), ya que no se dispone actualmente de los datos de calidad de vida necesarios. Suponiendo que 1 AVAC correspondiera a 30.000€ y suponiendo que la calidad de vida fuera del 100%, el coste del tratamiento completo considerado aceptable sería de aproximadamente 7.800€.

En Asturias, se estima que durante un año serán tratados un total de 109 pacientes con el nuevo fármaco, lo que podría suponer un impacto presupuestario anual de 2.159.042 €.

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento de CPNM de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico en segunda línea, en pacientes adultos.

Categoría D-2.

Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas (deben de cumplirse todas):

- Pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón de histología escamosa y no escamosa, con una expresión de PDL1 $\geq 10\%$.
- ECOG 0 - 1 (IK 100,90 ,80).
- Sólo para tratamiento de 2ª línea tras quimioterapia. Se admite tratamiento previo con TKIs además de quimioterapia.
- Ausencia de metástasis cerebrales o afectación de SNC.
- Quedan excluidos del tratamiento los pacientes que estén en tratamiento sistémico con corticoides (> 10 mg/día de Prednisona) o inmunosupresores.
- Quedan excluidos los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial



**INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
NIVOLUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN SEGUNDA
LÍNEA DE TRATAMIENTO**

o enfermedad autoinmune.

- Quedan excluidos los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva < de 3 meses entre el final de la quimioterapia anterior y la necesidad de tratamiento con Nivolumab.
- Quedan excluidos los pacientes en los que la mejor respuesta obtenida con la quimioterapia previa haya sido progresión.