

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

# NIVOLUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°10

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud  
Argentina

### **INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 10:**

Nivolumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas en segunda línea de tratamiento.  
Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

**Contacto:** *conetec.msal@gmail.com*

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

# GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente a la **Dirección Nacional de Calidad de Servicios y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación:**

Giselle Balaciano – Nassim Iusef – Verónica Sanguine

## **Supervisión CONETEC:**

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

*El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.*

*En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.*

*Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.*

## RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) comprende entre el 85 y 90% de los cánceres de pulmón, siendo el tumor maligno más frecuente para esta patología. Constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la mayoría de estos cánceres se diagnostican en estadios avanzados. El tratamiento en estos estadios y para segunda línea puede incluir quimioterapia, antiangiogénicos, terapia dirigida en caso de pacientes que presentan mutaciones activantes, e inmunoterapia. El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su acción. De este modo, el nivolumab potenciaría las respuestas antitumorales de los linfocitos T.

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las guías de práctica clínica, políticas de cobertura y económicos del uso de nivolumab para CPCNP avanzado o metastásico, escamoso o no escamoso en estadio III/IV recurrente, que hayan progresado a una primera línea de tratamiento basada en doble terapia con platino.

Para responder a la pregunta, se realizó una búsqueda sensible en Pubmed, Lilacs, CRD, Cochrane, EPISTEMONIKOS y buscadores genéricos de Internet. Se buscó además en agencias de ETS (NICE; PBAC/MSAC; CADTH, CONITEC) y se consultó con expertos en Oncología. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que comparan de manera directa la tecnología con los comparadores propuestos.

Como resultado, se incluyeron siete estudios que cumplían estos criterios. Se valoró el riesgo de sesgo de los ensayos mediante la herramienta RoB2, y la confianza del cuerpo de la evidencia para cada desenlace a través del enfoque GRADE. Para CPCNP escamoso, nivolumab mostró mejoras significativas para la supervivencia al año y la supervivencia libre de progresión al año, con una calidad de la evidencia de confianza moderada, como para la calidad de vida, aunque con una baja confianza frente a docetaxel. Para esta población, tanto los eventos adversos de cualquier tipo como los serios fueron más frecuentes en el grupo docetaxel que en el grupo nivolumab, con una confianza moderada. En CPCNP no escamoso, nivolumab también mostró ser significativamente mejor para la supervivencia al año, pero no fue así para la supervivencia libre de progresión al año, con una calidad de la evidencia de confianza moderada para ambos desenlaces. Para la calidad de vida, nivolumab también se mostró mejor que docetaxel, aunque con baja confianza. Los eventos adversos reportados para esta población fueron similares entre los comparadores, sin embargo, los eventos adversos serios fueron más frecuentes con docetaxel con una confianza clasificada como moderada. En los estudios de seguimiento a dos, tres y cinco años las diferencias para cada desenlace para ambos tipos histológicos parecen mantenerse, aunque estos resultados deben interpretarse con precaución.

Las evaluaciones económicas provenientes de países de altos ingresos relevadas encuentran a nivolumab en la indicación evaluada como no costo-efectiva, y recomiendan acuerdos especiales para dar acceso. El análisis de impacto presupuestario de elaboración propia concluye que la inclusión de esta tecnología tendría un impacto incremental significativo en el gasto de salud.

Todas las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías relevadas recomiendan la utilización de la tecnología como una opción en la indicación evaluada. Algunas de las políticas de cobertura en Latinoamérica relevadas brindan acceso, pero consideran que el costo del tratamiento es una limitante de gran relevancia. Todas las políticas de cobertura de países de altos ingresos relevadas mencionan la tecnología en la indicación evaluada.

Completando el proceso de evaluación de la evidencia científica y económica, la votación sobre los atributos del marco de valor realizado por la Mesa Técnica y el análisis final de la Mesa de Recomendaciones, el presente informe de la CONETEC sugiere una COBERTURA CONDICIONAL de esta tecnología, sujeta a la aplicación conjunta de distintos ítems prestacionales y de acceso.

# ÍNDICE

<b>Contexto y Justificación</b> .....	<b>Pág. 6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>Pág. 7</b>
Información Epidemiológica .....	Pág. 7
Descripción de la tecnología .....	Pág. 8
<b>Objetivo y preguntas de investigación y cobertura</b> .....	<b>Pág. 8</b>
Preguntas de investigación .....	Pág. 8
Preguntas de cobertura .....	Pág. 8
<b>Métodos</b> .....	<b>Pág. 9</b>
Búsqueda bibliográfica .....	Pág. 9
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios .....	Pág. 9
Calidad de la evidencia .....	Pág. 10
Análisis de impacto presupuestario .....	Pág. 10
<b>Resultados</b> .....	<b>Pág. 11</b>
Evidencia Clínica .....	Pág. 11
Calidad de la evidencia clínica .....	Pág. 15
Evidencia económica .....	Pág. 17
Impacto presupuestario/estimación de costos .....	Pág. 17
Recomendaciones y políticas de cobertura .....	Pág. 21
<b>Aportes de la sociedad civil y científica</b> .....	<b>Pág. 22</b>
Participación de los pacientes .....	Pág. 22
Participación de las sociedades científicas .....	Pág. 22
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud .....	Pág. 23
Participación de la industria .....	Pág. 23
<b>Conclusiones</b> .....	<b>Pág. 24</b>
<b>Proceso final de la evaluación</b> .....	<b>Pág. 24</b>
Mesa Técnica .....	Pág. 24
Mesa de recomendaciones .....	Pág. 25
<b>Contribuciones recibidas en el proceso de consulta pública</b> .....	<b>Pág. 26</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>Pág. 27</b>

# CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

En Argentina, la incidencia de cáncer de pulmón es de 20,9 casos nuevos por 100.000 habitantes y en varones también constituye la primera causa de muerte por cáncer. Según su histología se clasifica en Cáncer de Pulmón Células Pequeñas que corresponde aproximadamente del 10 al 15% de los diagnósticos, y Cáncer de Pulmón Células No Pequeñas (CPCNP) con una aparición del 85 al 90%. Mundialmente, un 50% de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios avanzados, con una sobrevida a 5 años del 2%.

Los pacientes con CPCNP suelen presentar como síntomas más comunes tos, disnea, dolor y pérdida de peso. Los mismos deterioran la calidad de vida del paciente y pueden ser producto de los efectos locales del tumor, de diseminación regional o distante, o de efectos distantes no relacionados con metástasis.

El tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón depende del tipo de células (células no pequeñas o células pequeñas), el estadio del tumor, las características moleculares y una evaluación de la condición médica general del paciente. Los pacientes con cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en estadio I, II o III generalmente se tratan con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia o un enfoque de modalidad combinada, existiendo menos alternativas para los estadios avanzados. Recientemente, se han incorporado los inhibidores del receptor de muerte programada 1 (PD-1, su sigla del inglés programme death-1) (pembrolizumab, nivolumab) y su ligando (PD-L1, su sigla del inglés programme death–ligand 1) (atezolizumab y durvalumab) al tratamiento de cáncer de pulmón. El nivel de expresión de PD-L1 en CPCNP es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión mayor será el beneficio clínico. Un nivel de expresión de PD-L1 superior o igual al 50% es considerado alto, y se estima que la prevalencia de esta población representa aproximadamente un 30% de los pacientes con diagnóstico de CPCNP metastásico.

Se postula que la utilización de nivolumab mejoraría la sobrevida y calidad de vida de los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, que hayan progresado a la primera línea de tratamiento basada en quimioterapia.

# INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Según su histología se clasifica en Cáncer de Pulmón Células Pequeñas (CPCP) que corresponde aproximadamente del 10 al 15% de los diagnósticos, y Cáncer de Pulmón Células No Pequeñas (CPCNP) con una aparición del 85 al 90%.<sup>1</sup> Los tres tipos principales de CPCNP son el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma (no escamosa) y el carcinoma (indiferenciado) de células grandes del pulmón.<sup>2</sup>

El principal factor de riesgo para esta condición está dado por el consumo de tabaco, donde se estima que de cada diez personas que padecen cáncer de pulmón, nueve son fumadoras.<sup>3</sup> Existen otros factores como los ambientales, condiciones inmunosupresoras de base o hereditarios que también pueden incrementar el riesgo. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen la tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, y las constitucionales incluyen fatiga, pérdida de peso y anorexia. La presentación clínica es variable, hasta 25% de los pacientes pueden ser asintomáticos hasta el diagnóstico incidental en una radiografía de tórax por otras causas, y aproximadamente un 50% de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios avanzados, con una sobrevida a 5 años del 2%. El diagnóstico y estadificación, ante la sospecha de cáncer de pulmón, requiere de un abordaje multidisciplinario. Inicialmente se parte de antecedentes, examen físico, tomografía axial computada con contraste de tórax y abdomen superior, y biopsia.<sup>2,3</sup>

La realización de determinaciones patológicas y moleculares pueden guiar la opción terapéutica a escoger, donde en todos los tipos histológicos se recomienda realizar la determinación del PD-L1 (PD-L1, su sigla del inglés *programme death–ligand 1*).<sup>2</sup> El nivel de expresión de PD-L1 en CPCNP es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión mayor será el beneficio clínico. Mientras que en pacientes con histología que indica enfermedad no escamosas se recomienda la detección de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, su sigla del inglés *epidermal growth factor receptor*), quinasa de linfoma anaplásico (ALK, su sigla del inglés *anaplastic lymphoma kinase*) y el receptor tirosina quinasa ROS1 y BRAF. En pacientes que presenten en la histología células escamosas no se recomienda el testeo masivo de las mutaciones ALK y EGFR, excepto en pacientes sin antecedente de tabaquismo, y sí se recomienda determinar la presencia de mutaciones ROS1 y BRAF.<sup>2-4</sup>

El tratamiento en estadios avanzados se basa en la histología del tumor (escamosos y no escamosos), patología molecular, edad, estado funcional del paciente y comorbilidades. Además del subtipo histológico, la patología molecular es fundamental para identificar ciertas aberraciones genómicas, donde en ausencia de estas mutaciones, el tratamiento estándar en primera línea es quimioterapia basada en platino.<sup>2</sup>

El nivolumab se propone en segunda línea de tratamiento como terapia estándar en guías de práctica clínica reconocidas, por lo que el presente informe pretende evaluar si la utilización de nivolumab en segunda línea de tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado se asocia a beneficios en términos de sobrevida, calidad de vida y costos, en comparación con el tratamiento quimioterápico habitual.

## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El CPCNP es el tumor maligno más frecuente para esta condición, y comprende entre el 85 y 90% de los cánceres de pulmón.<sup>2</sup> Constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su incidencia en todo el mundo en el año 2018 fue de 31,5 por 100.000 hombres y 14,6 por 100.000 mujeres. Constituye la primera causa de muerte por cáncer, con una tasa anual de 27,1 por 100.000 hombres y 14,3 por 100.000 mujeres. En mujeres, por otro lado, este cáncer es la segunda causa de muerte por cáncer luego del de mama. En Argentina, la incidencia de cáncer de pulmón es de 20,9 casos nuevos por 100.000 habitantes y en varones también constituye la primera causa de muerte por cáncer. Es responsable de un 16% de las muertes por cáncer, con un pico en el grupo etario de 65 a 74 años, y en el año 2020 la prevalencia del CPCNP se estimó de 11.583 y la incidencia anual es de 11.591.<sup>5</sup>

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano (HuMAb) de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4). Se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2.<sup>6</sup> El receptor PD-1, cuando es activado, regula de manera negativa la actividad de los linfocitos T y está implicado en el control de la respuesta inmunitaria T. Las células presentadoras de antígenos y células tumorales y otras del microambiente tumoral presentan este receptor, y el acoplamiento de los ligandos inhibe la proliferación linfocitaria T y la secreción de citoquinas. De este modo se postula que el nivolumab potenciaría las respuestas antitumorales de los linfocitos T al bloquear al receptor PD-1, evitando la unión de sus ligandos.<sup>2,6</sup>

Para CPCNP metastásico, la dosis utilizada de nivolumab es de 240 mg cada dos semanas o 480 mg cada cuatro semanas, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.<sup>7</sup> Respecto al estado regulatorio de estas fármacos, desde el año 2015 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la Argentina para pacientes con CPCNP metastásico, que muestran progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.<sup>8-10</sup>

## OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad e impacto presupuestario de la incorporación de nivolumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico, en segunda línea de tratamiento.

### PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Es el nivolumab en monoterapia en segunda línea de tratamiento, más efectivo que la quimioterapia habitual y/u otros inhibidores del punto de control inmune en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico en cuanto a sobrevida libre de progresión, sobrevida global y calidad de vida?

¿Es el nivolumab en segunda línea de tratamiento más seguro que la quimioterapia habitual y/u otros inhibidores del punto de control inmune en la población mencionada, en cuanto a eventos adversos graves, eventos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento?

### PREGUNTAS DE COBERTURA

¿Se debería prestar cobertura al nivolumab para el tratamiento en segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas?

# MÉTODOS

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en Pubmed, Lilacs, CRD, Cochrane, EPISTEMONIKOS y buscadores genéricos de internet. Se buscó además en agencias de evaluación de tecnología sanitarias (ETS) como NICE; PBAC/MSAC; CADTH, CONITEC. Se realizó además una consulta con expertos en oncología.

Se priorizaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que analizaron nivolumab en segunda línea para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) escamoso y no escamoso con cualquier comparador, ETS, Guías de Práctica Clínica (GPC), evaluaciones económicas y políticas de cobertura. Se excluyeron estudios con comparaciones indirectas como metaanálisis en red.

Tabla 1: Búsqueda y selección de estudios

Sitio de Búsqueda	Palabras Clave	Identificados	Incluidos
Pubmed	(NIVOLUMAB[TIAB] OR OPDIVO OR ONO*[TIAB]OR MDX*[TIAB] OR BMS*[TIAB]) AND (LUNG NEOPLASMS[TIAB] OR LUNG[TIAB] OR PULMONARY[TIAB])	43	4
Epistemonikos	nivolumab AND lung	137	3
LILACS	nivolumab AND lung	1	0
Cochrane	Nivolumab	3	0
CRD	Nivolumab	47	6
Otros	nivolumab AND lung	8	2

## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

<b>Población</b>	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, enfermedad avanzada o metastásica, escamosa o no escamosa en estadio III/IV recurrente, que hayan progresado durante o luego de la primera línea de tratamiento basada en doblete de platino
<b>Intervención</b>	Nivolumab
<b>Comparadores</b>	Quimioterapia / Otros inhibidores del punto de control inmune
<b>Puntos finales relevantes</b>	Sobrevida global, Sobrevida libre de progresión o progresión de la enfermedad, Calidad de Vida. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves. Eventos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento. Costos: directos
<b>Diseño de estudios</b>	Ensayos clínicos controlados aleatorizados, registros de pacientes, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Estudios no controlados, uso en líneas de tratamiento diferentes a segunda línea, comparaciones indirectas.

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Los estudios primarios incluidos fueron valorados en relación al riesgo de sesgos con la herramienta Risk of Bias tool 2 (RoB2), propuesta por la Colaboración Cochrane, de uso libre, disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.

El metaanálisis de datos en donde resultó apropiado se llevó a cabo con el programa de uso libre Review Manager versión 5.4.1: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>. La combinación de datos resultó adecuada solamente para el desenlace sobrevida global para ambos tipos histológicos. Los otros desenlaces no fueron metaanalizados debido a que en el estudio de Wu y cols. de 2019 se presentan los datos de manera conjunta para los tipos escamoso y no escamoso. La valoración de la confianza en la evidencia fue llevada a cabo mediante la metodología GRADE: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de novo, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de nivolumab para pacientes con CPCNP de ambas histologías. La población objetivo fue calculada a partir de la población total del país, y la información publicada por Globocan para el año 2018.<sup>1</sup> Se consideró un horizonte temporal de 3 años. Los costos se expresaron en pesos argentinos corrientes de Diciembre del 2020 y se utilizó la perspectiva del sistema de salud argentino. Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición de los fármacos, de infusión de los fármacos y los costos de los eventos adversos serios. Los precios de salida de laboratorio (PSL) sin IVA se estimaron a partir de los precios de venta al público (PVP) y considerando un monto del 57%, a partir de datos relevados en la página Alfabetá.<sup>11</sup> Los costos de infusión y del tratamiento de los eventos adversos, al igual que las cuotas de mercado incorporadas al modelo, se tomaron del estudio económico remitido por el productor de la tecnología. Como medidas de resultado se presentan el análisis de AIP diferencial absoluto para la incorporación de nivolumab frente docetaxel.

Sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación anual de 0,015% en el gasto total en salud. Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – Resolución N°325/BONA Agosto 2020).

# RESULTADOS

## EVIDENCIA CLÍNICA

Se incluyeron un total de siete estudios, de los cuales dos fueron pivotaes (CheckMate 07, CPCNP escamoso, y CheckMate 057, CPCNP no escamoso), un estudio en población predominantemente oriental de ambos subtipos histológicos, dos análisis post hoc de calidad de vida de cada subtipo histológico, y tres reportes de seguimiento a largo plazo, a dos, tres y cinco años, de los estudios pivotaes.

No se encontraron estudios que comparen de manera directa nivolumab con pembrolizumab o atezolizumab.

### CPCNP histología escamosa

Se seleccionaron dos ensayos clínicos controlados (Brahmer y cols. 2015 y Wu y cols. 2019) no ciegos que analizaron el uso de nivolumab en segunda línea en comparación con docetaxel.<sup>12,13</sup> Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con estadio IIIB o IV recurrente que hayan tenido o tratamiento previo con quimioterapia (doblete de platino), con una escala oncológica funcional ECOG (su sigla del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) de hasta 1 (siendo mayor el puntaje, mayor la discapacidad). Se excluyeron pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune no controlada o tratamiento inmunosupresor.<sup>12,13</sup>

#### *Sobrevida global*

Los estudios reportaron al año una sobrevida global (SG) de 42% (IC 95%: 34 a 50%) en el grupo nivolumab frente a 24% (IC 95%: 17 a 31%) en el grupo docetaxel (HR 0,60; IC 95%: 0,47 a 0,75), habiendo en promedio 185 muertes menos cada 1000 pacientes (271 a 103 menos) en el grupo de intervención que en el grupo control. La media de sobrevida en el grupo intervención fue de 9,2 meses (IC 95%: 7,3 a 13,3 meses) en comparación con 6 meses (IC 95%: 5,1 a 7,3 meses) en el grupo control.<sup>12,13</sup> La confianza para este desenlace fue juzgada como moderada debido a que no se encuentra detallado el proceso de aleatorización y la distribución entre los grupos se encuentra desbalanceada (hay pacientes con peor estado funcional en el grupo docetaxel).<sup>12,13</sup> Horn y cols. publicaron en 2017 evaluaron este desenlace mediante un metaanálisis de dos estudios abiertos de nivolumab frente a docetaxel en CPCNP previamente tratados, usando un modelo de efectos aleatorios.<sup>14</sup> Como resultado se observó que las estimaciones se mantendrían a los dos años de seguimiento, con una sobrevida de 23% (IC 95%: 16 a 30%) en el grupo intervención versus 8% (IC 95%: 4 a 13%) en el grupo control; siendo la confianza para este desenlace baja debido al riesgo de sesgo y a la pérdida de pacientes durante el seguimiento.<sup>14</sup>

#### *Sobrevida libre de progresión*

Brahmer y cols. evaluaron la progresión de la enfermedad mediante la escala RECIST v1.1. La sobrevida libre de progresión (SLP) a año fue de 3,5 meses (IC 95%: 2,1 a 4,9) en el grupo nivolumab y 2,8 meses (IC 95%: 2,1 a 3,5) en grupo docetaxel (HR 0,62; IC 95%: 0,47 a 0,81).<sup>12</sup> La confianza para este desenlace fue juzgada como moderada debido al aumento en el riesgo de sesgo por ser un estudio abierto. Los datos para este desenlace provienen de un solo estudio, por lo que no fue posible el metaanálisis de los mismos debido a que en el estudio de Wu y cols. publicado en 2019 los datos se reportaron en forma agregada para ambos tipos histológicos. Sin embargo, Wu y cols. reportaron valores consistentes con una SLP de 16% en el grupo intervención y 0% en el grupo control, a los dos años de seguimiento.<sup>12,13</sup>

#### *Calidad de vida*

Reck y cols. publicaron en 2018 una evaluación sobre la calidad de vida en CPCNP avanzado y de histología escamosa, medida a 60 semanas mediante la escala de síntomas para cáncer de pulmón (LCSS, su sigla del inglés *Lung Cancer Symptom Scale*) ASBI, basada en seis síntomas (anorexia, fatiga, tos, disnea, hemoptisis y dolor) y del índice global de tres ítems (3-IGI; angustia por síntomas, interferencia con las actividades y calidad de vida relacionada con la salud), como desenlaces exploratorios del estudio Checkmate 017.<sup>15</sup> La confianza fue juzgada como baja debido a la ausencia de cegamiento y la pérdida de

pacientes. Se consideró como clínicamente significativas diferencias de 10 o más puntos en la escala de LCSS ASBI y de 30 o más puntos en la escala LCSS 3-IGI (a mayor puntaje, peor calidad de vida). Se reportó una mejor calidad de vida en el grupo nivolumab en comparación con el grupo docetaxel para la escala LCSS ASBI (HR 0,67; IC 95%: 0,43 a 1,03) y la Checaste escala LCSS 3-IGI (HR 0,57: (IC 95%: 0,38 a 0,85).<sup>15</sup>

### **Seguridad**

Brahmer y cols. reportaron mayor cantidad de eventos adversos de cualquier tipo en el grupo docetaxel (86%) que en el grupo nivolumab (58%), siendo los más frecuentes para el grupo nivolumab el cansancio (16%), falta de apetito (11%) y astenia (10%); mientras que en grupo docetaxel fueron la neutropenia (33%), cansancio (33%), alopecia (22%) y náuseas (23%).<sup>12</sup> Los eventos adversos serios también fueron más frecuentes en el grupo control (57%) que en el grupo intervención (7%), siendo los mismo: hipotiroidismo (4% con nivolumab vs. 0% con docetaxel), diarrea (8% vs. 20%), neumonitis (5% vs. 0%), aumento de la creatinina (3% vs. 2%) y rash (4% vs. 6%). La confianza para este desenlace fue juzgada como moderada debido al riesgo de sesgo por ser un estudio abierto. Se realizó un análisis de subgrupos preespecificado de acuerdo a los niveles de expresión del receptor de PDL-1 (1%, 5%, y 10%).<sup>12</sup>

### **CPCNP histología no escamosa**

Se seleccionaron dos ensayos clínicos controlados no ciegos de Borghaei y cols. y Wu y cols., publicados en 2015 y 2019, respectivamente, que analizaron el uso de nivolumab en segunda línea en comparación con docetaxel CPCNP.<sup>13,16</sup> Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con estadio IIIB o IV recurrente o con progresión luego de haber recibido tratamiento con quimioterapia (doble de platino) o cirugía, con un score de ECOG hasta 1 (siendo mayor el puntaje, mayor la discapacidad). Se incluyeron además pacientes con mutación en EGFR, KRAS o rearrreglo de ALK que hubieran recibido previamente tratamiento dirigido. Se excluyeron pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune no controlada o tratamiento inmunosupresor.<sup>13,16</sup>

### **Sobrevida Global**

Al año, se reportó una SG de 51% (IC 95%: 45 a 56%) en el grupo nivolumab vs. 39% (IC 95%: 33 a 45%) en el grupo docetaxel (HR 0,71; IC 95%: 0,69 a 0,84), habiendo en promedio 122 muertes menos cada 1000 pacientes (133 a 61 menos) en el grupo de intervención que en el grupo control.<sup>13,16</sup> La media de sobrevida en el grupo intervención fue de 12,2 meses (IC 95%: 9,7 a 15,0 meses) en comparación con 9,4 meses (IC 95%: 8,1 a 10,7 meses) en el grupo control. La confianza para este desenlace fue juzgada como moderada debido a que los estudios fueron abiertos, habiendo riesgo de cointervenciones y no se encuentra detallado el proceso de aleatorización. Estos valores se mantendrían a dos años, con una sobrevida de 29% (IC 95%: 24 a 34%) en el grupo intervención versus 16% (IC 95%: 12 a 20%) en el grupo control, siendo la confianza para este desenlace baja debido al riesgo de sesgo y a la pérdida de pacientes durante el seguimiento.<sup>14</sup>

### **Sobrevida Libre de Progresión**

Borghaei y cols. evaluaron la progresión de la enfermedad mediante la escala RECIST v1.1, siendo la SLP al año de 2,3 meses (IC 95%: 2,2 a 3,3 meses) en el grupo nivolumab y de 4,2 meses (IC 95%: 3,5 a 4,9 meses) en grupo docetaxel, (HR 0,92; IC 95%: 0,77 a 1,11).<sup>16</sup> La confianza para este desenlace fue juzgada como moderada debido al aumento en el riesgo de sesgo por ser un estudio abierto. A los dos años, la SLP fue de 12% en el grupo intervención y 1% en el grupo control, siendo baja la confianza para este desenlace debido al riesgo de sesgo y las pérdidas de seguimiento.<sup>16</sup>

### **Calidad de vida**

Reck y cols. evaluaron la calidad de vida a las 54 semanas mediante las escalas LCSS ASBI y LCSS 3-IGI como desenlaces exploratorios del estudio Checkmate 057, por lo que la confianza fue juzgada como baja debido al cegamiento y la pérdida de pacientes.<sup>17</sup> Se reportó una mejora en la calidad de vida para ambas escalas en el grupo nivolumab en comparación con el grupo docetaxel (HR 0,65; IC 95%: 0,49 a 0,85) para la escala LCSS ASBI y (HR 0,63; IC 95%: 0,48 a 0,82) en la escala LCSS 3-IGI.<sup>17</sup>

## Seguridad

Los eventos adversos totales fueron de 88% para grupo docetaxel y de 69% para grupo nivolumab, siendo los más frecuentes el rash (9% en nivolumab y 3% en docetaxel), prurito (in 8% y 1%, respectivamente), eritema (1% y 4%, respectivamente), diarrea (8% y 23%, respectivamente), hipotiroidismo (7% en el grupo nivolumab y ninguno en el grupo docetaxel, aumento de enzimas hepáticas (3% y 1%, respectivamente y neumonitis (3% y <1%, respectivamente).<sup>16</sup> Sin embargo, los eventos adversos serios fueron más frecuentes en el grupo control (54%) que en el grupo intervención (10%), siendo los más frecuentes: fatiga (16%), náuseas (12%), falta de apetito (10%) y astenia (10%) en el grupo nivolumab; y neutropenia (31%), fatiga (29%), náuseas (26%) y alopecia (25%) en el grupo docetaxel. La confianza para este desenlace fue juzgada como moderada debido al riesgo de sesgo por ser un estudio abierto. Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados, según los niveles de expresión de los receptores de membrana del ligando PDL-1 (1%, 5% y 10%), donde se observaron que las diferencias en los desenlaces de eficacia se mantuvieron. Un modelo predictivo (material suplementario CheckMate 057) mostró incluso una correlación, a mayor expresión de PDL-1 mayores fueron las magnitudes de los beneficios para cada desenlace en comparación con la rama que recibió docetaxel.<sup>16</sup>

## Seguimiento a largo plazo para ambas histologías

Horn y cols. publicaron el seguimiento a dos años de los pacientes incluidos en los estudios CheckMate 017 y 057 para CPCNP previamente tratados.<sup>14</sup> La tasa de SG fue de 23% (IC 95%: 16 a 30%) en la rama de nivolumab versus 8% (IC 95%: 4 a 13%) en la rama de docetaxel para el grupo de pacientes que presentaban histología escamosa. Para el grupo de pacientes con histología no escamosa el resultado de SG fue de 29% (IC 95%: 24 to 34%) versus 16% (IC 95%: 12 to 20%). En el análisis en conjunto de los dos tipos histológicos la reducción del riesgo de muerte en pacientes que recibieron nivolumab fue de 28% (HR 0,72; IC 95%: 0,62 a 0,84). Las tasas de eventos adversos relacionados con los tratamientos fueron más bajas en el grupo nivolumab en comparación con el grupo docetaxel (cualquier grado, 68% versus 88%; grados 3 y 4, 10% versus 55%).<sup>14</sup>

Un seguimiento a tres años de los grupos de los estudios CheckMate 017 y 057 fue publicado por Vokes y col. en 2018.<sup>18</sup> Este reporte mostró resultados una tasa de SG a tres años de 17% (IC 95%: 14 a 21%) en el grupo que recibió nivolumab versus 8% (IC 95%: 6 a 11%) en el grupo que recibió docetaxel (HR 0,70; IC 95%: 0,61 a 0,81), en un análisis en donde se sumaron los pacientes con histología escamosa y no escamosa. Este mismo estudio reportó un análisis de subgrupos en pacientes con metástasis hepáticas, también sumando los pacientes de histología escamosa y no escamosa. Las tasas estimadas de SG fueron de 8% (IC 95%: 4 a 14%) con nivolumab versus 2% (IC 95%: 0,4 a 7%) con docetaxel (HR 0,68; IC 95%: 0,50 a 0,91).<sup>18</sup>

Gettinger y cols. publicaron en 2019 resultados del seguimiento a cinco años de los grupos de los estudios CheckMate 017 y 057.<sup>19</sup> La SG de los pacientes con histología escamosa y no escamosa fue de 50 pacientes (36%) en el grupo que recibió nivolumab versus 9 pacientes (≈0%) en el grupo que recibió docetaxel. Estos resultados deben interpretarse con extrema precaución debido al pequeño número de pacientes en seguimiento a los 5 años.<sup>19</sup>

En la siguiente tabla se resumen las principales características de los estudios clínicos incluidos.

**Tabla 2: Características de los estudios incluidos:**

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados
Brahmer 201512	ECA N=272 P: Pac con CPCNP avanzado o met., escamoso 2a línea N nivolumab=135 N docetaxel=137	Nivolumab 3mg/kg cada 2 sem docetaxel: 75 mg/m2 cada 3 sem	Primario: SG, Secundarios: SLP, calidad de vida, eventos adversos	ver tabla N°5
Borghaei 201516	ECA N=582 P=Pac con CPCNP avanzado o met., no escamoso, segunda línea N nivolumab=287 N docetaxel= 268	Nivolumab 3mg/kg cada 2 sem docetaxel: 75 mg/m2 cada 3 sem	Primario: SG, Secundarios: SLP, calidad de vida, eventos adversos	ver tabla N°4
Wu y cols. 201913	ECA N=503 P: CPCNP avanzado o met., recurrente. Histología escamosa y no escamosa. N nivolumab=338 N docetaxel=165	Nivolumab 3mg/kg cada 2 sem docetaxel: 75 mg/m2 cada 3 sem	Primario: SG, Secundarios: SLP, eventos adversos.	Ver tablas 4 y 5
Reck y cols. 201815	ver Brahmer 2015	ver Brahmer 2015	Calidad de vida-escalas LCSS ASBI y LCSS 3-IGI	ver tabla 5
Reck y cols. 201817	ver Borghaei 2015	ver Borghaei 2015	Calidad de vida-escalas LCSS ASBI y LCSS 3-IGI	Ver tabla 4
Horn y cols. 201714	P: suma de pacientes incluidos en Brahmer 2015 y Borghaei 2015	Nivolumab 3mg/kg cada 2 sem docetaxel: 75 mg/m2 cada 3 sem	Primario: SG, Secundarios: eventos adversos.	Escamoso SG: Nivo: 23% (IC95%: 16% a 30%)-doce: 8% (IC95%: 4 a 13%) y No escamoso: SG: Nivo: 29% (IC95%: 24 a 34%) - doce: 16% (IC 95%: 12 a 20%) - Ambas hist. EAs grados 3 y 4 10% nivo vs 55% doce.
Vokes y cols. 201818	P: suma de pacientes incluidos en Brahmer 2015 y Borghaei 2015	Nivolumab 3mg/kg cada 2 sem docetaxel: 75 mg/m2 cada 3 sem	Primario: SG	SG: Nivo vs doce en ambos tipos histo: 17% (IC95%: 14 a 21%) vs 8% (IC 95%: 6% a 11%)

# CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.

**Tabla 3: Nivolumab comparado con Docetaxel para Cáncer de Pulmón No Escamoso**

Valoración de la confianza							Nº de pacientes		Efecto		Confianza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab	Docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad global- a 1 año (seguimiento: media 1 años; evaluado con: muerte)												
2 <sup>8,9</sup>	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	630 participantes	456 participantes	HR 0.71 (0.69 a 0.84) [Mortalidad global- a 1 año]	122 menos por 1000 (de 133 menos a 61 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
							-	77.0%		122 menos por 1000 (de 133 menos a 61 menos)		
Progresión de la enfermedad (seguimiento: media 1 años; evaluado con: RECIST)												
1 <sup>8</sup>	ensayos aleatorios	serio a,b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	292 participantes	290 participantes	HR 0.92 (0.77 a 1.11) [Progresión de la enfermedad]	25 menos por 1000 (de 84 menos a 29 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
							-	84.0%		25 menos por 1000 (de 84 menos a 29 más)		
Eventos adversos grados 3 y 4 (seguimiento: media 1 años)												
1 <sup>8</sup>	ensayos aleatorios	serio a,b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30/287 (10.5%)	144/268 (53.7%)	RR 0.19 (0.14 a 0.28)	435 menos por 1000 (de 462 menos a 387 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
eventos adversos de cualquier grado (seguimiento: media 1 años)												
1 <sup>8</sup>	ensayos aleatorios	serio a,b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	199/287 (69.3%)	236/268 (88.1%)	RR 0.79 (0.72 a 0.86)	185 menos por 1000 (de 247 menos a 123 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Calidad de vida- LCSS Average symptom burden index (seguimiento: media 54 semanas; evaluado con: LCSS ASBI)												
1 <sup>11</sup>	ensayos aleatorios	muy serio a,b,c,d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			HR 0.65 (0.49 a 0.85) [Calidad de vida- LCSS Average symptom burden index]	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1000 (de -- a --)		
Calidad de vida - LCSS 3 IGI (3 ítem global index) (seguimiento: media 54 semanas; evaluado con: LCSS 3 IGI)												
1 <sup>11</sup>	ensayos aleatorios	muy serio a,b,c,d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			HR 0.63 (0.48 a 0.82) [Calidad de vida - LCSS 3 IGI (3 ítem global index)]	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1000 (de -- a --)		

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones** a. Generación de la secuencia y proceso de aleatorización no explícitos (no puede determinarse balance adecuado de las variables). b. estudio abierto, no exento de cointervenciones no registradas. c. PRO reportados por poco más del 50% de los pacientes randomizados. d. análisis exploratorio

**Tabla 4: Nivolumab comparado con Docetaxel para Cáncer de Pulmón Escamoso**

Valoración de la confianza							Nº de pacientes		Efecto		Confianza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab	Docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad a 1 año												
2 <sup>7,9</sup>	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	268 participantes	204 participantes	HR 0.60 (0.47 a 0.75) [Mortalidad a 1 año]	185 menos por 1000 (de 271 menos a 103 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
							-	76.0%		185 menos por 1000 (de 271 menos a 103 menos)		
Eventos Adversos a 1 año												
1 <sup>7</sup>	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	76/131 (58.0%)	111/129 (86.0%)	RR 0.67 (0.57 a 0.79)	284 menos por 1000 (de 370 menos a 181 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos Adversos Severos a 1 año												
1 <sup>7</sup>	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/131 (6.9%)	71/129 (55.0%)	RR 0.12 (0.07 a 0.24)	484 menos por 1000 (de 512 menos a 418 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Progresión de enfermedad a 1 año												
1 <sup>7</sup>	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	135 participantes	137 participantes	HR 0.62 (0.47 a 0.81) [Progresión de enfermedad a 1 año]	106 menos por 1000 (de 195 menos a 38 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
							-	95.0%		106 menos por 1000 (de 195 menos a 38 menos)		
Calidad de vida (score LCSS ASBI) hasta 60 semanas												
1 <sup>10</sup>	ensayos aleatorios	muy serio b,c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	97 participantes	89 participantes	HR 0.67 (0.43 a 1.03) [Calidad de vida]	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1000 (de -- a --)		
Calidad de vida (LCSS 3-item index) hasta 60 semanas												
1 <sup>10</sup>	ensayos aleatorios	muy serio b,c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	97 participantes	89 participantes	HR 0.57 (0.38 a 0.85) [Calidad de vida]	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**Explicaciones.** a No se encuentra definido claramente el proceso de aleatorización y la tabla 1 se encuentra desbalanceada b. No es ciego. c. Altas pérdidas.

## EVIDENCIA ECONÓMICA

Se incluyeron dos evaluaciones económicas y tres informes de agencias evaluadoras para CPCNP en segunda línea de tratamiento provenientes de países de altos ingresos.

Gao y col. publicaron en 2019 una evaluación económica modelada para nivolumab en el tratamiento de segunda línea del CPCNP escamoso metastásico o avanzado para Australia utilizando modelos de Markov.<sup>20</sup> Nivolumab presentó AUD 198.862 por año de vida ajustado a calidad (AVAC) adicionales y AUD 181.623 por año de vida, representando una relación de costo-efectividad incremental (RCEI) respecto a docetaxel de AUD 220.029/AVAC y AUD 193.459/año de vida, respectivamente. Los análisis de sensibilidad mostraron que los resultados del caso base variaron principalmente al enfoque de extrapolación, la duración del tratamiento, el costo de nivolumab y el horizonte de tiempo modelado. La modelización sugirió que para ese país no es costo-efectiva la cobertura del nivolumab al umbral definido para de AUD 50.000, pudiendo ser financiada públicamente por arreglos especiales dadas las necesidades clínicas no cubiertas de los pacientes.<sup>20</sup>

Goeree y cols. publicaron 2016 una evaluación económica de nivolumab para el tratamiento del CPCNP escamoso avanzado de segunda línea para Canadá.<sup>21</sup> El estudio estimó que nivolumab costó CAD 151.560 adicionales por AVAC ganado en comparación con docetaxel y concluyó que nivolumab implica una compensación entre la mejora de la supervivencia del paciente y los AVAC, y un mayor costo. Este estudio contó con la participación de investigadores pertenecientes al productor de la tecnología.<sup>21</sup>

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido publicaron en 2017 y 2020, dos informes de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) con el objetivo de evaluar nivolumab en CPCNP no escamoso y escamoso progresados a platinos, respectivamente.<sup>22,23</sup> Los estudios estimaron, luego de una revisión del acuerdo comercial, un valor de RCEI de £49,160 y £40,168 por AVAC ganado para la histología no escamosa y escamosa, respectivamente. Finalmente, recomiendan que la cobertura se debe realizar mediante acuerdos especiales de cobertura con la compañía. En Argentina, el Instituto Nacional del Cáncer (INC) se refiere a las autorizaciones por parte de las agencias reguladoras de Reino Unido, Australia y Canadá, señalando que en los tres países se solicitó una mejora en términos de costo efectividad.<sup>24</sup>

## IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

El análisis de impacto presupuestario (AIP) de la incorporación del nivolumab para la segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en sus dos histologías, se confeccionó a partir de un modelo provisto por los equipos técnicos de CONETEC. El resultado del AIP quedó expresado en pesos argentinos (ARS) y en dólares estadounidenses (USD), donde se utilizó el tipo de cambio mayorista (BNA, 4 de diciembre del 2020) para su conversión, con un horizonte temporal de tres años y desde la perspectiva del sistema de salud argentino. Los elementos que se analizan en dicho modelo son población objetivo, el costo monetario del tratamiento (medicamentos, aplicación, abordaje de los eventos adversos serios) y participación de mercado en los próximos 3 años. La población objetivo, prevalente e incidente, fue estimada a partir de los datos obtenidos del observatorio Globocan, para la población mayor a 20 años de Argentina con diagnóstico de CPCNP (=9.714). Los ajustes se realizaron en función de la tasa anual de crecimiento de la población del país (0,94%), la tasa de pérdida anual de pacientes en tratamiento y las tasas de sobrevida al año por cada esquema terapéutico tomado de los ensayos clínicos de referencia (docetaxel = 24% vs nivolumab = 42%).

**Tabla 5. Población Objetivo**

Incidencia por año	Año 1	Año 2	Año 3
	2021	2022	2023
<b>POBLACIÓN ARGENTINA*</b>	45.808.747	46.234.830	46.654.581
Con dx de ca de pulmón (todos los tipos) **	11.428	11.537	11.644
CPNCP ambas histologías	9.714	9.806	9.897
Prevalencia Población Objetivo	7466	8670	9067
<b>Tasa de pérdida anual***</b>	<b>67 %</b>		
<b>N° total personas tratadas 3 años</b>	<b>13.627</b>		

\*INDEC crecimiento para proyecciones de población (<https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>)

\*\* Globocan (ARG\_ con filtro > 20 años)

\*\*\*Estimado a partir de los datos de sobrevida de los ensayos clínicos

Finalmente, el cálculo de la población prevalente se ajustó por la incidencia anual (nuevos casos) y se ajustó con la tasa de sobrevida para determinar la cantidad de personas estimadas que en cada año recibían el esquema de tratamiento según el año de comienzo de la terapia y según el tipo de histología. Dado el diferencial de eficacia establecido para nivolumab, la población en tratamiento al cierre del tercer año del modelo fue superior al esquema con docetaxel.

Para la estimación del costo monetario del tratamiento, se tomaron los precios de los medicamentos del catálogo Alfabetá, tomando los precios de venta al público (PVP) durante el mes de noviembre 2020, y estimando el precio de salida de laboratorio (PSL) como el 57% del PVP.<sup>11</sup>

**Tabla 6. Costo en medicamentos**

Medicamento	NIVOLUMAB		Docetaxel	
	Opdivo®		No especificada*	
NOMBRE COMERCIAL	Opdivo®		No especificada*	
PRESENTACION	100 mg/10 ml vial x 1		20 mg f.a.x 1+diluy.	
DOSIS Ensayo	3 MG. KG CADA 2 SEMANAS (240 MG)		75 mg m <sup>2</sup> cada 3 semana	
PVP	\$208.815,61		\$10.806,08	
PSL**	\$114.440		\$6.159,46	
Tipo de histología	NO ESCAMOSO	ESCAMOSO	NO ESCAMOSO	ESCAMOSO
COSTO MEDICAMENTO POR CICLO (Peso promedio 73.5kg y superf corporal 1.88 mts <sup>2</sup> (opinión de expertos, BMS))	\$238.570,53	\$238.578,79	\$43.424,22	\$43.424,22
CANTIDAD CICLOS TTO	16	18	8	6
COSTO MEDICAMENTOS EN EL TTO COMPLETO POR PERSONA TRATADA	\$3.817.128,47	\$4.294.418,31	\$347.393,80	\$260.545,35

El costo de los tratamientos se estimó para un esquema a 3 años con determinada cantidad de ciclos por año, especificados de acuerdo a la referencia de los ensayos clínicos para los tratamientos sobre las distintas histologías del CPCNP. No se incorporó en el modelo ni ajuste por inflación ni análisis de sensibilidad para efectos ni costos.

Tabla 7. Ciclos por año por paciente

Meses de tratamiento en paciente por medicamento según histología por año				
		Año 1	Año 2	Año 3
No Escamoso	Nivolumab	4.79	1.72	1.27
	Docetaxel	4.86	0.5	0.11
Escamoso	Nivolumab	5.3	2.07	1.5
	Docetaxel	3.88	0.37	0.11

  

Ciclos de tratamiento en paciente por medicamento según histología por año				
		Año 1	Año 2	Año 3
No Escamoso	Nivolumab	9.58	3.44	2.54
	Docetaxel	7.11	0.73	0.16
Escamoso	Nivolumab	10.60	4.14	3.00
	Docetaxel	5.34	0.51	0.15

  

Frecuencia de administración en semanas	
Nivolumab	Docetaxel
2	3

Para estimar la participación de mercado en los próximos 3 años se tomaron datos provistos por el productor de la tecnología. Esta información se basa en investigaciones de mercado llevadas adelante por el laboratorio, consultas a expertos locales y expectativas respecto al comportamiento del mercado para los próximos 5 años. Si bien se conocen otras alternativas terapéuticas de uso concomitante y participación de mercado particular, para el modelo sólo se construyó el escenario de personas a ser tratadas con nivolumab y docetaxel:

Tabla 8. Escenarios

		Año 1	Año 2	Año 3
Docetaxel	CPCNP No Escamoso	2,091	2,645	2,828
	CPCNP Escamoso	896	1,152	1,237
Escenario con Nivolumab población prevalente				
		Año 1	Año 2	Año 3
Docetaxel	CPCNP No Escamoso	2,091	2,645	2,828
	CPCNP Escamoso	896	1,152	1,237
Nivolumab	CPCNP No Escamoso	523	607	635
	CPCNP Escamoso	314	346	356

El costo total del abordaje de la patología incluyó los costos de los medicamentos, los costos de aplicación y la atención de los eventos adversos serios de los diferentes esquemas de tratamiento. Para la estimación de éstos últimos se tuvieron en cuenta los costos unitarios de aplicación y de tratamiento de los eventos adversos serios, a partir de la información provista por el productor de la tecnología.

**Tabla 9. Costo total de abordaje de la patología**

	Medicamento			
	NIVOLUMAB		DOCETAXEL	
Tipo de histología	NO ESCAMOSO	ESCAMOSO	NO ESCAMOSO	ESCAMOSO
Costo Medicamentos*	\$4,134,740,771.02	\$2,222,742,821.50	\$1,924,900,649.45	\$618,307,467.46
Costo Aplicación**	\$59,797,121.38	\$43,803,571.24	\$209,640,842.34	\$66,945,989.43
Costo abordaje de Efectos Adversos graves***	\$172,850,980.04	\$111,858,026.40	\$436,931,982.93	\$200,920,281.48
Costo total de abordaje de patología	\$ 4,367,388,872.44	\$ 2,378,404,419.1	\$2,571,473,474.72	\$ 886,173,738.37

El análisis de impacto presupuestario resultó que la incorporación del nivolumab como segunda línea de tratamiento del CPCNP para ambas histologías implicaría en un desembolso adicional en promedio anual entre 199% y 212%.

**Tabla 10. Análisis de Impacto Presupuestario a 3 años según escenarios**

Sin Nivolumab					
Medicamento	Histología	Costo tto per cápita promedio	Año 1	Año 2	Año 3
DOCETAXEL	NO ESCAMOSO	\$192,268.83	\$825,126,946.91	\$879,103,536.62	\$867,242,991.19
	ESCAMOSO	\$162,737.54	\$280,970,871.05	\$298,791,028.97	\$306,411,838.34
<b>Total Escenario sin Nivolumab</b>			\$1,106,097,817.96	\$1,177,894,565.60	\$1,173,654,829.53
Con Nivolumab					
Medicamento	Histología	Costo tto per cápita promedio	Año 1	Año 2	Año 3
DOCETAXEL	NO ESCAMOSO	\$192,268.83	\$825,126,946.91	\$879,103,536.62	\$867,242,991.19
	ESCAMOSO	\$162,737.54	\$280,970,871.05	\$298,791,028.97	\$306,411,838.34
NIVOLUMAB	NO ESCAMOSO	\$2,360,484.32	\$1,381,727,565.35	\$1,747,949,912.17	\$1,237,711,394.92
	ESCAMOSO	\$2,201,859.23	\$825,951,438.10	\$760,367,319.96	\$792,085,661.08
<b>Total escenario con Nivolumab</b>			\$3,313,776,821.41	\$3,686,211,797.73	\$3,203,451,885.54
<b>Impacto presupuestario</b>			<b>\$2,207,679,003.45</b>	<b>\$2,508,317,232.13</b>	<b>\$2,029,797,056.00</b>
<b>Impacto presupuestario en %</b>			199.59 %	212.95 %	172.95 %

La siguiente tabla muestra el impacto presupuestario en 3 años, expresado en pesos y en dólares (al tipo de cambio BNA 4.12.2020).

**Tabla 11. Resultados de IP incremental a 3 años, promedio anual y por paciente**

	Moneda	Monto
<b>IP 3 años (1 dólar = \$81,65*)</b>	\$	\$6,745,793,291.58
	u\$s	\$82,618,411.41
<b>IP promedio anual</b>	\$	\$2,248,597,763.86
	u\$s	\$27,539,470.47
<b>IP por pacientes</b>	\$	\$497,296.91
	u\$s	\$6,090.59
<b>*TC mayorista BNA 04/12/2020</b>		\$81.65

## RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Se buscaron recomendaciones de uso y políticas de cobertura para el uso de nivolumab en segunda línea en pacientes con NSCLC estadio avanzado, que se resumen en el cuadro a continuación:

**Tabla 12. Recomendaciones y políticas de cobertura.**

INSTITUCIÓN/PAÍS	RECOMENDACIÓN/COBERTURA	AÑO
Instituto Nacional del Cáncer / Argentina <sup>24</sup>	1) PD-L1 $\geq 1\%$ : recomienda el uso de terapia anti-PD-1/PD-L1 en segunda línea en pacientes con CPCNP metastásico y buen estado funcional (PS 0-1). 2) PD-L1 $< 1\%$ (aplica a atezolizumab y nivolumab exclusivamente): Se recomienda el uso de anti-PD-1/PD-L1 en pacientes con CPCNP metastásico, histología escamosa y buen estado funcional (PS 0-1).	2019
IQWIG / Alemania <sup>25</sup>	En histología escamosa: beneficio mayor en pacientes mayores de 75 años, probable beneficio no cuantificable en menores de 75 años. En histología no escamosa: beneficio mayor	2016
Canadá <sup>26</sup>	Recomendación débil a favor del uso en la indicación evaluada bajo la condición de mejora de la costoefectividad	2018
EE.UU <sup>27</sup>	Recomienda la utilización de nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab en segunda línea, luego de quimioterapia, para el tratamiento de CPCNP para ambas histología localmente avanzado o metastásico.	2020
México <sup>28</sup>	En histología no escamosa, considera que no es costo efectivo ya que se encuentra 6 veces por encima de su umbral y representa un AIP del 0,56%.	2017
Reino Unido <sup>22,23,29</sup>	Recomienda la utilización de nivolumab, pembrolizumab (solo con PD-L1 $< 49\%$ ) o atezolizumab en segunda línea, luego de quimioterapia, para el tratamiento de CPCNP (PDL-1 $< 49\%$ ) para ambas histología localmente avanzado o metastásico. Recomendado con la condición de que se suspenda al alcanzar el segundo año de tratamiento ininterrumpido o haya progresión, bajo acuerdo de acceso gestionado para ambas histologías.	2017
POLÍTICAS DE COBERTURA		
PMO - SUR / Argentina <sup>30,31</sup>	El Programa Médico Obligatorio y el Sistema Único de Recupero no dan cobertura la tecnología en la indicación evaluada.	2004 / 2016
CONITEC / Brasil <sup>32-34</sup>	Recomienda en segunda línea para el tratamiento de CPCNP localmente avanzado o metastásico. Los pacientes con alteraciones genéticas tumorales EGFR o ALK deben haber experimentado progresión a la enfermedad con una terapia para estas alteraciones antes de recibir tratamiento.	2020
Chile <sup>35</sup>	Recomienda usar inmunoterapia anti PD-1/PD-L1 como segunda línea por sobre realizar quimioterapia, aunque considera que el costo puede impedir el acceso (condicional). Existe confianza muy baja en la evidencia (medida sumaria de efectos para los PDL-1)	2018
POS / Colombia <sup>36</sup>	No menciona la tecnología para la indicación evaluada	2020
CSG / México <sup>37</sup>	Presta cobertura en CPCNP, para ambas histologías, metastásico con biomarcador PD-L1 positivo ( $\geq 10\%$ ) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones genéticas tumorales EGFR o ALK deben haber experimentado progresión a la enfermedad con una terapia para estas alteraciones antes de recibir tratamiento.	2017
PBS / Australia <sup>38</sup>	Cubre la tecnología en la indicación evaluada.	2020
HAS / Francia <sup>39</sup>	Cubre la tecnología en la indicación evaluada.	2018

# APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

## PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (tres) modelos de participación:

- Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Se recibieron dos opiniones de pacientes independientes (no pertenecientes a organizaciones, que completaron de manera autónoma las consignas) través del formulario web. A pesar del escaso número de opiniones, existen coincidencias sobre la importante afección a la condición física y la calidad de vida en relación a los efectos de la patología, con impacto también de su círculo de cuidados (expresados como “fatiga” y “stress continuo y desgastante”, o “no estar preparados para convivir con una enfermedad grave”).

Las opiniones sobre las mejoras obtenidas con los tratamientos abarcan la reducción del dolor, de la fatiga, la calidad de vida, y los síntomas físicos en general. Se refirieron también a la aparición precoz de eventos adversos frecuentes, pero manejables (prurito, descamación, diarrea y dolores intestinales). Los pacientes refieren haber conocido sobre el tratamiento a partir de la comunicación de su médico tratante, quien explicó los potenciales beneficios y riesgos.

Finalmente, se comentaron los impactos económicos sobre la organización personal y familiar del paciente, y la necesidad de garantizar el mejor tratamiento posible por parte de la cobertura de salud.

De manera adicional a estas opiniones, un paciente relató su experiencia personal con la patología y el tratamiento ante los representantes de la Mesa Técnica, y 2 (dos) representantes de pacientes emitieron su voto en relación al Marco de Valor.

No se recibió respuesta al formulario enviado a las asociaciones de pacientes.

## PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Participaron miembros de la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) en la discusión y votación de la Mesa Técnica, pero sin enviar respuesta al formulario remitido.

## PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Participaron de estas instancias representantes del Instituto Nacional del Cáncer. Su opinión en relación al impacto de la tecnología en la vida de los **pacientes** se refirió a que los síntomas habitualmente son tos, hemoptisis, disnea, dolor torácico, pérdida de peso, debilidad, anorexia, astenia, ansiedad, depresión, síndromes paraneoplásicos, con afección importante de su calidad de vida. Los aspectos de la patología que generan incertidumbre y temor están relacionados a varios factores, por un lado, el miedo a la enfermedad en sí y su evolución natural, el probable fracaso o intolerancia al tratamiento que estén realizando, los eventos adversos relacionados al mismo. En el caso de los pacientes que no cuentan con obra social o sistema prepago el acceso a la medicación es una causante de mucha angustia, desesperación y generación de conflictos legales o administrativos incordiosos que deben atravesar para tratar de conseguir lo que el oncólogo/a tratante le ha indicado para tratar su enfermedad, muchas veces sin éxito.

Los **beneficios** están directamente relacionados a la supervivencia global y a la sobrevida libre de progresión, además de ser un tratamiento con una excelente tolerancia y pocos eventos adversos relacionados a la inmunoterapia. Tanto en las guías americanas (NCCN) como europeas la recomendación en primera línea para pacientes con diagnóstico de CPCNP que no presenten mutaciones específicas como ser RET, MET, EGFR, ALK, BRAF v600E, ROS 1, con o sin expresión de PDL1 es quimioterapia asociada a inmunoterapia como puede ser Nivolumab, Pembrolizumab o Atezolizumab: en este contexto la comparación de inmunoterapia vs quimioterapia estándar quedó obsoleta, y el tratamiento debería contar siempre con dichas drogas asociadas. Los esquemas de quimioterapia se reservan para casos seleccionados de pacientes con PFS2. Dado el mecanismo de acción, la inmunoterapia posee un perfil de **seguridad** muy confiable, con pocos eventos adversos asociados comparativamente con la quimioterapia ya conocida. Los subgrupos que más se beneficiarían son aquellos individuos con expresión de PDL1 en sus células tumorales.

Los **estudios presentados** han demostrado beneficio para la terapia combinada con inmunoterapia vs quimioterapia tanto en sobrevida global como sobrevida libre de progresión. La cobertura en otros países es variable según régimen político y coberturas sociales. Se sabe cada vez más de esta patología, lo que lleva a nuevas tecnologías que hacen que el tratamiento sea cada vez más personalizado brindándole al paciente un mejor pronóstico así como también una mejor calidad de vida.

En relación a los **costos**, se trata de fármacos que exhiben precios muy elevados, lo que genera un inconveniente a la hora de poder contar con las mismas. Con respecto a las terapias estándares para esta patología son similares los costos entre un esquema de tratamiento u otro, sin embargo por una pequeña diferencia nivolumab es uno de los más económicos.

## PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica (1 de diciembre de 2020) para los representantes del laboratorio Bristol Myers Squibb, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

# CONCLUSIONES

En pacientes con CPCNP de histología escamosa recurrente, el nivolumab en segunda línea de tratamiento mejoraría la sobrevida global al año en promedio 3,2 meses (moderada confianza), la sobrevida libre de progresión (moderada confianza) y la calidad de vida (baja confianza) en comparación con el docetaxel. En cuanto a la seguridad, tendría menor cantidad de eventos adversos de cualquier tipo y eventos adversos severos (moderada confianza).

En pacientes con CPCNP de histología no escamosa recurrente, el nivolumab en segunda línea de tratamiento mejoraría la sobrevida global al año en promedio 2,8 meses (moderada confianza) y la calidad de vida (baja confianza) en comparación con el docetaxel, sin encontrarse diferencias en la sobrevida libre de progresión (moderada confianza). En cuanto a la seguridad, tendría menor cantidad de eventos adversos de cualquier tipo y eventos adversos severos (moderada confianza)

Estudios de seguimiento a tres y cinco años sugieren que el beneficio de nivolumab sobre docetaxel se mantendría, aunque el escaso número de pacientes hace que esta estimación deba ser interpretada con precaución. En términos clínicos el uso de nivolumab en segunda línea de tratamiento, en pacientes que padecen CPCNP avanzado, tanto de histología escamosa como no escamosa se asociaría a beneficios de moderados a importantes para sobrevida, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos.

El impacto de su incorporación en nuestro medio implicaría un desembolso adicional anual de 200%, siendo el impacto presupuestario por paciente de AR\$ 497.296 (USD 6.090) por año.

Todas las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías relevadas recomiendan la utilización de la tecnología como una opción en la indicación evaluada. Algunas de las políticas de cobertura en Latinoamérica relevadas brindan acceso, pero consideran que el costo del tratamiento es una limitante significativa. Todas las políticas de cobertura de países de altos ingresos mencionan la tecnología en la indicación evaluada.

## PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico Ni 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

## MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 13 representantes para la tecnología en evaluación. Los resultados se muestran el siguiente cuadro:

<b>ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR</b>	<b>Nivolumab en CPNCP avanzado como 2a línea vs docetaxel</b>
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	<b>MODERADA</b>
MAGNITUD DEL BENEFICIO	<b>GRANDE</b>
MAGNITUD DEL RIESGO	<b>PEQUEÑO</b>
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	<b>GASTO EXTENSO</b>
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	<b>PROBABLEMENTE COMPARADOR</b>
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	<b>MODERADA</b>
IMPACTO EN LA EQUIDAD	<b>PROBABLEMENTE INEQUITATIVO</b>
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	<b>PROBABLEMENTE POSITIVO</b>

## MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final.

Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evalúa el documento de ETS que contiene la evaluación de los Grupos de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realiza una votación para una recomendación final no vinculante.

### RECOMENDACIÓN:

En base a un nivel de evidencia moderado puede establecerse que el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas en 2ª línea presenta un gran beneficio en la evolución clínica con un nivel de riesgo pequeño en comparación con el uso de quimioterapia con docetaxel.

Con un nivel de certeza moderada para las evaluaciones económicas, este análisis favorece probablemente a la terapia con docetaxel, dado el extenso gasto que implica la incorporación de nivolumab a los precios corrientes. La tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría incrementar sensiblemente los umbrales de gasto sanitario de referencia considerados por la CONETEC:

- incrementaría 3,1 veces el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,015%) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica
- esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud de 28.349 personas, o bien necesitando incorporar 28.349 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología
- de manera individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto en salud anual de 29 personas o requerir la incorporación de 29 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio

- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 9.367 haberes mínimos jubilatorios anuales

Completando el análisis del marco de valor, el uso de nivolumab sería probablemente inequitativo, aunque presentando un impacto probablemente positivo para la salud pública dado el impacto sanitario de la patología.

Por lo tanto, en el marco actual puede sugerirse una COBERTURA CONDICIONAL, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- reducción sensible del precio
- indicación en población específica, de acuerdo a expresión de marcadores tumorales (PD-L1  $\geq 1\%$ ) y adecuado status funcional del paciente (PS 0-1) en CPCNP metastásico que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino

## CONTRIBUCIONES RECIBIDAS EN EL PROCESO DE CONSULTA PÚBLICA

Durante el proceso de consulta pública dispuesto por la CONETEC, se recibieron aportes de la cámara de productores de tecnología farmacéutica y de especialistas en Oncología independientes, en relación a la consideración de la clasificación GRADE de la evidencia y el formato de presentación de los datos en la evaluación económica.

Las solicitudes fueron evaluadas en consulta metodológica con el Grupo de Trabajo e incorporadas las aclaraciones correspondientes al presente informe final.

# REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. UpToDate. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Published 2020. Accessed December 30, 2020.
3. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013
4. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°03 Pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado (irreseccable o metastásico) sin tratamiento previo. <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
5. Instituto Nacional del Cáncer. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y reporte del Cáncer – SIVER-Ca. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/institucional/siver-ca>. Accessed December 30, 2020.
6. Micromedex solutions. Nivolumab. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Published 2020. Accessed December 30, 2020.
7. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® (NIVOLUMAB).Prospecto Aprobado por Disp. 6551/17. <https://www.bms.com/assets/bms/argentina/documents/medicine-prospecto/Opdivo - Disp 6551-17 - Prescribing Information AR Feb17.pdf>. Accessed December 30, 2020.
8. U.S Food and Drug Administration. Nivolumab. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2015. Accessed December 30, 2020.
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 1804/17. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/febrero\\_2017/Dispo\\_1804-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2017/Dispo_1804-17.pdf). Published 2017. Accessed December 30, 2020.
10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nivolumab. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0001-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Published 2015. Accessed December 30, 2020.
11. Grupo alfabeta. Precios de medicamentos. <https://www.alfabeta.net/home/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
12. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627
13. Wu Y-L, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2019;14(5):867-875. doi:10.1016/j.jtho.2019.01.006
14. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924-3933. doi:10.1200/JCO.2017.74.3062
15. Reck M, Taylor F, Penrod JR, et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2018;13(2):194-204. doi:10.1016/j.jtho.2017.10.029

16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643
17. Reck M, Brahmer J, Bennett B, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*. 2018;102:23-30. doi:10.1016/j.ejca.2018.05.005
18. Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(4):959-965. doi:10.1093/annonc/mdy041
19. Gettinger S, Borghaei H, Brahmer J, et al. OA14.04 Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase 3 Trials CheckMate 017/057: Nivolumab vs Docetaxel in Previously Treated NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):S244-S245. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.486
20. Gao L, Li S-C. Modelled Economic Evaluation of Nivolumab for the Treatment of Second-Line Advanced or Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer in Australia Using Both Partition Survival and Markov Models. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(3):371-380. doi:10.1007/s40258-018-0452-0
21. Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahami Monfared AA. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. *J Med Econ*. 2016;19(6):630-644. doi:10.3111/13696998.2016.1151432
22. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA483]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta483>. Published 2017. Accessed December 30, 2020.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated non-squamous nonsmall-cell lung cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484/resources/nivolumab-for-previously-treated-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82605026489029>. Accessed December 30, 2020.
24. Gabay C, Caldano J, Díaz C, Pesci S. Drogas de Alto Costo En Tratamiento CPCNP Metastásico: Recomendaciones Basadas En Evidencia. Instituto Nacional Del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2019-12/pulmon\\_diagramado\\_v22.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2019-12/pulmon_diagramado_v22.pdf). Published 2019. Accessed December 30, 2020.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab in non-small cell lung cancer: indication of major added benefit for under-75-year-olds. [https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage\\_10555.html](https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_10555.html). Published 2015. Accessed December 30, 2020.
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Nivolumab (Opdivo). CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final recommendation. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_cHL\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_cHL_fn_rec.pdf). Published 2018. Accessed December 30, 2020.
27. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site). Published 2020. Accessed December 30, 2020.
28. 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. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/563641/Nivolumab\\_CPCNP\\_no\\_escamoso\\_VF.PDF](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/563641/Nivolumab_CPCNP_no_escamoso_VF.PDF). Published 2017. Accessed December 30, 2020.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
30. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio

(PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion-310-2004-94218>. Published 2004. Accessed December 30, 2020.

31. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion-400-2016-266970/normas-modifican>. Published 2016. Accessed December 30, 2020.

32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). OPDIVO® (Nivolumabe): nova indicação Ampliação de uso para o tratamento, em monoterapia, de carcinoma de células escamosas do esôfago avançado irressecável ou metastático. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/opdivo-r-nivolumabe-nova-indicacao-1>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

33. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Nivolumab. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=nivolumab&f=1>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

34. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Nivolumab. <http://conitec.gov.br/busca>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

35. Ministerio de salud de Chile. Problema de Salud AUGE N°81 Cáncer de pulmón en persona de 15 años y más. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/cancer-de-pulmon/recomendaciones/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

36. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Nivolumab. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio>.

37. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION\\_2017\\_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf). Published 2017. Accessed December 30, 2020.

38. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Nivolumab. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10745M-10748Q-10764M-10775D-11143L-11150W-11152Y-11153B-11157F-11158G-11159H-11160J-11411N-11425H-11434T-11435W-11532Y-11543M-11626X-11627Y-11636K-11642R-11900H-11906P>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

39. Haute Autorité de Santé (HAS). Nivolumab. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2870207/fr/opdivo-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2870207/fr/opdivo-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules). Published 2018. Accessed December 30, 2020.

[www.argentina.gob.ar/salud](http://www.argentina.gob.ar/salud)