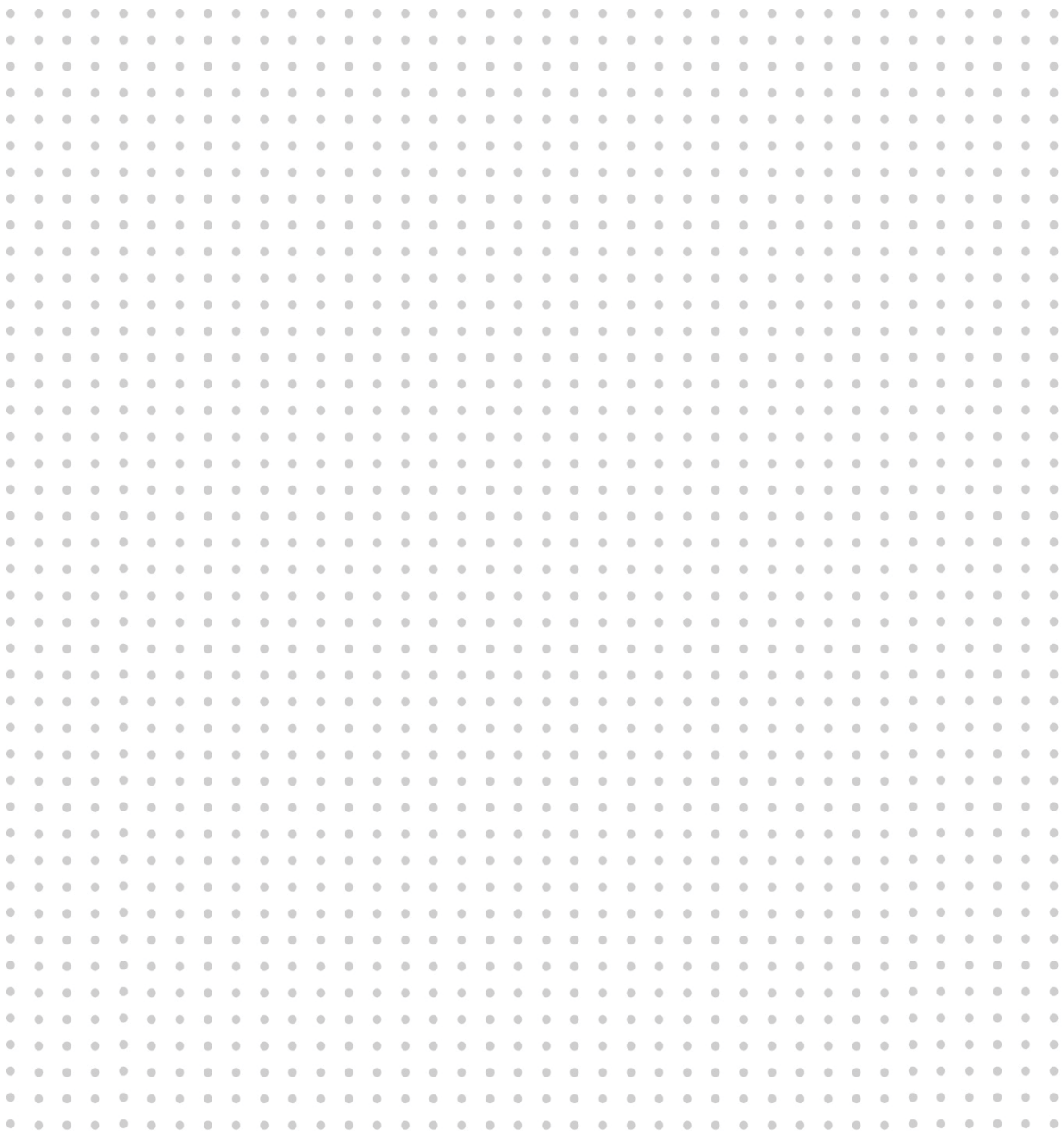




Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer de Pulmón

Tecnología Sanitaria Evaluada: Nivolumab, Pembrolizumab

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Pulmón. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Evaluación Económica.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	10
a. Definición	10
b. Registro e Indicación	10
c. Presentación	11
d. Laboratorio.....	11
e. Posología	11
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	12
Pertinencia de la indicación	12
Seguridad	12
Umbral	12
Disponibilidad del Fondo	12
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	14
Resultados de la búsqueda de evidencia	14
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	25
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	25
Consideraciones sobre la evidencia encontrada.....	33
Acuerdos de riesgo compartido	35
Precio Máximo Industrial	36
Impacto Presupuestario	36
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	37
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	40
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	40

14. CONCLUSIÓN	40
REFERENCIAS	41
ANEXO SEGURIDAD	44



CÁNCER DE PULMÓN

1. SOLICITUD

Afatinib, Alectinib, Atezolizumab, Ceritinib, Crizotinib, Erlotinib, Gefitinib, Nivolumab, Pembrolizumab, Paclitaxel.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Nivolumab, Pembrolizumab.

4. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de pulmón corresponde a tumores malignos que se originan en las vías aéreas o del parénquima pulmonar. En el año 2013 se estableció el diagnóstico de cáncer pulmonar en Estados Unidos (EEUU) a más de 225.000 individuos, y más de 150.000 individuos fallecieron por la enfermedad. La neoplasia es rara antes de los 40 años y las cifras aumentan hasta llegar a los 80 años, límite después del cual vuelve a disminuir. La probabilidad de padecer cáncer de pulmón durante la vida es de 8% en varones y 6% aproximadamente en mujeres.

Eficacia de los tratamientos

Pembrolizumab 1ª línea

- Pembrolizumab disminuye la mortalidad en comparación con quimioterapia.
- Pembrolizumab disminuye los efectos adversos en comparación con quimioterapia.

Pembrolizumab 2ª línea

- Pembrolizumab disminuye la mortalidad en comparación con quimioterapia.
- Pembrolizumab disminuye los efectos adversos en comparación con quimioterapia.

Nivolumab 2ª línea

- Nivolumab disminuye la mortalidad.
- Nivolumab disminuye los efectos adversos.

Evaluación Económica

Tanto Nivolumab como Pembrolizumab son costosos y se asocian a una ganancia mayor de AVAC en comparación al tratamiento estándar, resultando en una razón incremental de costo efectividad mayor al sugerido en Chile de 1 PIB per cápita. Esto se explica principalmente por el costo total esperado del tratamiento por paciente que a su vez está determinado por el alto precio de las intervenciones comparadas con el tratamiento estándar.

Tal y como muestra la experiencia internacional de cobertura financiera en estas intervenciones, la implementación de una estrategia de descuentos o acuerdos de riesgo compartido, favorece el perfil de costo efectividad de las alternativas de tratamiento.

El impacto presupuestario para el primer año de cobertura financiera para Pembrolizumab primera línea es de MM\$ 12.844, Pembrolizumab segunda línea MM\$3.449 y para Nivolumab MM\$11.494

Implementación y efectos en las redes asistenciales

No existe red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de Salud.

Tabla resumen de los tratamientos solicitados.

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer de Pulmón no microcítico	Afatinib	No			*
Cáncer de Pulmón no microcítico	Alectinib	No			*
Cáncer de Pulmón no microcítico	Atezolizumab	No			*
Cáncer de Pulmón no microcítico	Ceritinib	No			*
Cáncer de Pulmón no microcítico	Crizotinib	No			*
Cáncer de Pulmón no microcítico	Erlotinib	No			*
Cáncer de Pulmón no microcítico	Gefitinib	No			*
Cáncer de Pulmón no microcítico	Nivolumab 2ª línea	Sí	No favorable	Análisis económico	El impacto presupuestal supera la disponibilidad presupuestaria.
Cáncer de Pulmón no microcítico	Pembrolizumab 1ª línea	Sí	No favorable	Análisis económico	El impacto presupuestal supera la disponibilidad presupuestaria.
Cáncer de Pulmón no microcítico	Pembrolizumab 2ª línea	Sí	No favorable	Implementación y efectos en las redes asistenciales	Evaluación de redes no favorable.
Cáncer de Pulmón no microcítico	Paclitaxel	No			*

*Los tratamientos que iniciaron evaluación fueron Pembrolizumab y Nivolumab, conforme a lo establecido en la resolución N°1062, de 2017, de Subsecretario de Salud Pública y las recomendaciones del Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores de la División de Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud.

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más comunes en el mundo (1). Son los tumores malignos que se originan en las vías aéreas o del parénquima pulmonar (2). El cáncer pulmonar es la causa más común de muerte por cáncer en varones y mujeres estadounidenses. En el año 2013 se estableció el diagnóstico de cáncer pulmonar en Estados Unidos (EEUU) a más de 225.000 individuos y más de 150.000 individuos fallecieron por la enfermedad. La incidencia del cáncer en cuestión alcanzó su punto máximo en varones en el segundo lustro del decenio de 1980, para llegar a un nivel uniforme en las mujeres. La neoplasia es rara antes de los 40 años y las cifras aumentan hasta los 80 años, límite después del cual vuelve a disminuir. La probabilidad de que surja cáncer de pulmón, calculada para toda la vida, es de 8% en varones y 6% aproximadamente en mujeres (3).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

a. Método diagnóstico:

El diagnóstico de esta patología se realiza mediante biopsia de pulmón. (4)

b. Identificación de subgrupos:

Se reconocen los siguientes subgrupos:

- Microcítico (de células pequeñas).
- No Microcítico (de células no pequeñas). (4)

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Las alternativas disponibles de tratamiento del cáncer de pulmón dependerán del tipo de cáncer (células pequeñas o no pequeñas), el estadio del tumor, características moleculares y el estado de salud en general del paciente. Los pacientes en estados tempranos con tumores de células no pequeñas son tratados generalmente con tratamientos quirúrgicos, quimioterapia y radioterapia, por lo general en una combinación de éstas con el fin de erradicar el tumor. Para pacientes con metástasis radicada a un solo órgano y de fácil resección, por lo general se recomienda el mismo tratamiento descrito anteriormente.

En estadios más avanzados, se recomienda tratar de manera sistémica con el fin de aumentar la sobrevida manteniendo la calidad de vida el mayor tiempo posible y disminuyendo los eventos adversos al tratamiento. En estas etapas de la enfermedad, lo usual era el tratamiento paliativo, pero el desarrollo de nuevas moléculas ha dado la posibilidad de iniciar tratamiento con nuevos agentes citotóxicos que junto con la inmunoterapia ofrece un rango amplio de alternativas en este tipo de pacientes.

El tratamiento puede cambiar dependiendo también del sitio de la metástasis. La metástasis ósea es una complicación frecuente en esta enfermedad, en estos casos se recomienda tratamiento con inhibidores de los osteoclastos de manera preventiva. Por otra parte, el tratamiento paliativo de los síntomas puede incluir ciclos cortos de radioterapia para ayudar con la disnea producida por obstrucción de la vía aérea, disfagia o hemoptisis.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

a. Definición

Nivolumab.

Es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína diseñada para reconocer y atacar una sustancia diana específica, que se encuentra en el cuerpo.

Ataca y bloquea una proteína diana llamada receptor de muerte programada-1 (PD-1), que puede inhibir la actividad de las células T (un tipo de glóbulos blancos de la sangre que forman parte del sistema inmunitario, la defensa natural del organismo). Atacando a PD-1, nivolumab bloquea su acción y previene de la inhibición de sus células T. Esto ayuda a aumentar su actividad frente a las células del cáncer de pulmón. (1)

Pembrolizumab.

Es un anticuerpo monoclonal que actúa ayudando al sistema inmunitario a combatir el cáncer, tal como el tratamiento anterior. Los pacientes reciben Pembrolizumab cuando su cáncer se ha extendido o no se puede eliminar con cirugía. (1)

b. Registro e Indicación

Nivolumab.

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de las células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. (2)

Nivolumab tiene registro en ISP B-2561/15 B-2562/15.

Pembrolizumab.

En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos, cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés), $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

En monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos, cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir Pembrolizumab. (1)

Pembrolizumab tiene registro en ISP B-2631/16.

c. Presentación

Nivolumab

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Líquido, de incoloro a amarillo pálido, de transparente a opalescente que puede contener algunas (pocas) partículas. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 340 mOsm/kg. (1)

Pembrolizumab

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino. (1)

d. Laboratorio

Nivolumab

BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE. (2)

Pembrolizumab

MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC (Importado Terminado con Reacondicionamiento Local). (2)

e. Posología

Nivolumab

La dosis recomendada de es 3 mg/kg de nivolumab, administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. (1)

Pembrolizumab

Se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. La dosis recomendada es de:

- 200 mg para CPNM, que no ha sido tratado previamente con quimioterapia.
- 2 mg/kg para CPNM, que ha sido tratado previamente con quimioterapia. (1)

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Todos los medicamentos cumplen el criterio, dado que todos están registrados e indicados para el tratamiento en cuestión.

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado.

A pesar de lo anterior, con fecha 13 de Febrero de 2017, el ISP notificó que tratamiento con inmunosupresores, podría generar reactivación del virus hepatitis b.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Todos los tratamientos **cumplen con el criterio** de seguridad.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

Todos los tratamientos cumplen con este criterio ya que superan el umbral. El costo anual por paciente para Nivolumab (segunda línea), sería de unos 32 millones de pesos¹, de Pembrolizumab en 1ª línea de unos 62 millones de pesos y en 2ª línea de 26,5 millones de pesos².

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones, en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda. Lo anterior, en espera de

¹ Se consideraron 12 ciclos en promedio de tratamiento y precios (fuente IMS) de 444.795 por 40 mg y 1.111.996 por 100 mg.

² Se consideraron 15 ciclos en 1ª línea y 8,5 ciclos en segunda línea en promedio, de tratamiento y un precio de 2.079.786 por 100mg.

la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda, el que finalmente fue informado a través de Oficio N°1844, de 26 de octubre de 2017, estableciendo que ésta es de \$9.869 millones para 2018.

De este modo, en una primera instancia con una estimación de holgura al alza efectuada por el Ministerio de Salud, los tratamientos evaluados cumplieron con este criterio de no sobrepasar la disponibilidad del Fondo. Sin embargo, luego de la información remitida por DIPRES, pembrolizumab en primera línea y nivolumab no cumplen con este criterio. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación, son analizados en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de Pembrolizumab y Nivolumab en pacientes con Cáncer de Pulmón no microcítico.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se presenta primeramente tablas resumen con las características de la evidencia encontrada.

Pembrolizumab 1ª línea

El presente resumen compara pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti PD1, contra quimioterapia de primera línea, para pacientes con CPNCP avanzado, sin tratamiento previo.

Tabla 1. Características de la evidencia, Pembrolizumab 1ª línea

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos una revisión sistemática (3), que incluye un estudio primario pertinente, el ensayo aleatorizado Keynote 024, reportado en dos referencias (4), (5).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	CPNCP etapa IV confirmado por histología o citología, sin mutaciones de EGFR ni translocación de ALK, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, en ECOG 0-1, al menos una lesión medible por RECIST, y un score de expresión de PDL1 de al menos 50% en la biopsia. Excluyeron uso de corticoides sistémicos, inmunosupresión, metástasis cerebrales sin tratamiento, enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar difusa activa o historia de neumonitis que haya requerido usar corticoides. Los pacientes podían continuar la terapia después de la progresión si se mantenían clínicamente estables y su tratante consideraba que había un beneficio clínico producto del tratamiento.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Intervención: Pembrolizumab 200 mg c/21 días por 35 ciclos. Comparación: Quimioterapia a elección del investigador (carboplatino + pemetrexato, cisplatino + pemetrexato, cisplatino + pemetrexato, carboplatino + gemcitabina o carboplatino + paclitaxel), hasta un máximo de 4-6 ciclos. Pemetrexato sólo se usó en histología no escamosa; se permitía quimioterapia de mantención en dichos pacientes.
Qué tipo de desenlaces midieron	Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión. Desenlace secundario: Sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, seguridad.
Fuente de financiamiento	Merck

Pembrolizumab 2ª línea

El presente resumen compara pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti PD1, contra quimioterapia de segunda línea, para pacientes con CPNCP avanzado, que progresan tras el tratamiento de primera línea.

Tabla 2. Características de la evidencia, Pembrolizumab 2ª línea

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos seis revisiones sistemáticas (6), (7), (8), (3), (9), (10), que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado Keynote 010 (11).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Pacientes adultos portadores de CPNCP avanzado, con progresión medida por RECIST después de dos o más ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino (como asimismo un inhibidor de tirosina kinasa adecuado para aquellos con mutaciones de EGFR o rearrreglo de ALK). Debían tener enfermedad medible, ECOG 0-1, una muestra de tumor para análisis, y expresión de PD-L1 en al menos 1% de las células tumorales. Excluyeron pacientes ya tratados con terapia anti PD-1 ó con docetaxel, metástasis cerebrales o meningitis carcinomatosa conocida y enfermedad autoinmune activa que requiriera tratamiento con esteroides sistémicos.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Intervención: Pembrolizumab 2 mg/kg ev cada 3 semanas o bien pembrolizumab 10 mg/kg ev cada 3 semanas. Comparación: Docetaxel 75 mg/m ² ev cada 3 semanas. El tratamiento se mantenía por 24 meses o hasta progresión, efectos tóxicos intolerables, decisión del tratante, retiro de consentimiento, u otras razones.
Qué tipo de desenlaces midieron	Desenlace primario: Sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Desenlaces secundarios: Seguridad, tasa de respuesta, duración de la respuesta.
Fuente de financiamiento	Merck & Co.

Nivolumab 2ª línea

El presente resumen compara Nivolumab, un anticuerpo monoclonal contra PD1, con quimioterapia, para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer pulmonar avanzado, no células pequeñas.

Tabla 3. Características de la evidencia, Nivolumab 2ª línea

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos nueve revisiones sistemáticas (12),(13),(14),(15),(16),(17),(18),(19),(20), que incluyen dos ensayos aleatorizados (Checkmate 017 y Checkmate 057) (21),(22).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Checkmate 017 (21): Cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado (Etapas IIIB o IV), sólo histología escamosa, con recurrencia después de un esquema de quimioterapia basada en platino, que tuvieran muestra de tejido para análisis. ECOG 0-1. Podían tener metástasis cerebrales, pero tratadas. Excluyeron pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar difusa sintomática, inmunosupresión sistémica, y terapia previa con estimuladores de células T, inmunoterapia o docetaxel. Checkmate 057 (22): La principal diferencia con Checkmate 017 es que incluyeron sólo histología no escamosa. Además, en este ensayo incluyeron recurrencia durante el tratamiento con quimioterapia basada en platino, y los pacientes podían haber recibido o estar recibiendo una línea adicional de tratamiento con anti EGFR o anti ALK si tenían esas alteraciones moleculares tratables. Asimismo permitían terapia de mantención con pemetrexato o bevacizumab.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Checkmate 017 (21) y Checkmate 057 (22): Intervención: Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Comparación: Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas. Ambos tratamientos hasta progresión o suspensión por toxicidad u otras razones.
Qué tipo de desenlaces midieron	Checkmate 017 (21) y Checkmate 057 (22): Desenlace primario: Sobrevida global. Desenlaces secundarios: Respuesta objetiva en lesiones medibles, sobrevida libre de progresión, resultados reportados por pacientes, eficacia de acuerdo a la expresión de PD-L1, y seguridad.
Fuente de financiamiento	Bristol-Myers Squibb (ambos ensayos).

Resumen de resultados

Antes de exponer los resultados, se presentan las tablas de epistemonikos de los tres tratamientos en consideración.

Ilustración 1. Pembrolizumab versus quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado



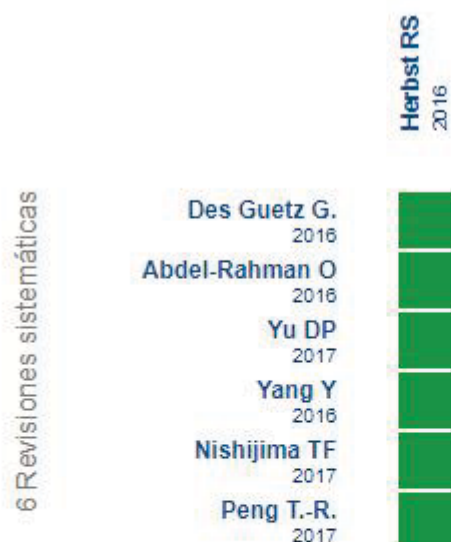
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Ilustración 2. Pembrolizumab versus quimioterapia para el tratamiento de segunda línea del cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado



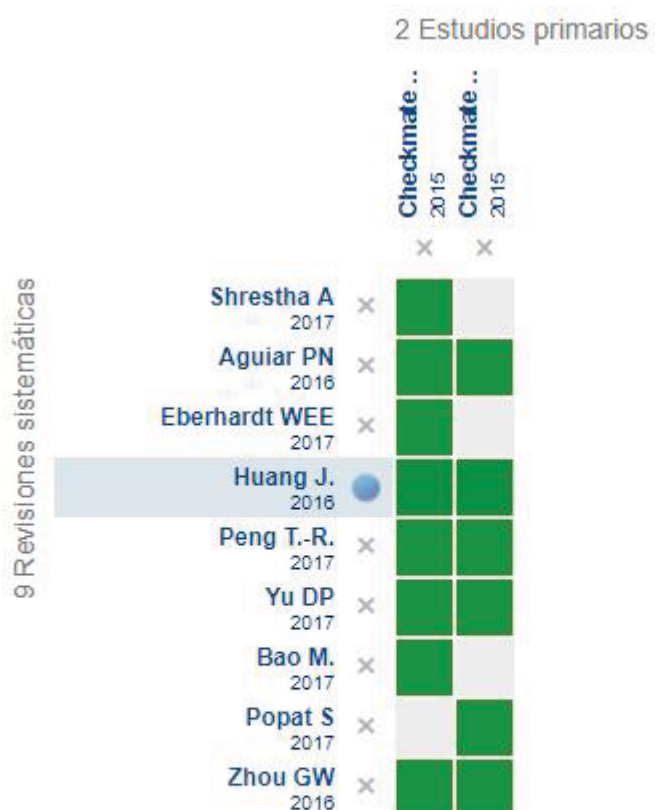
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Ilustración 3. Nivolumab versus quimioterapia para el tratamiento de segunda línea del cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Pembrolizumab 1ª línea

La información sobre los efectos de Pembrolizumab está basada en 1 ensayo aleatorizado que incluyó 305 pacientes. El resumen de los resultados es el siguiente:

Tabla 4. Resumen de Resultados, Pembrolizumab 1ª línea

Pembrolizumab versus quimioterapia para primera línea del CPNCP avanzado.						
Pacientes	Cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado, sin tratamiento previo					
Intervención	Pembrolizumab					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Pembrolizumab	CON Pembrolizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A 1 año	RR 0,65 (0,49 a 0,88) -- (1 ensayo/ 305 pacientes)	457 por 1000	297 por 1000	160 menos (55 a 233 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab disminuye la mortalidad en comparación con quimioterapia.
Eventos adversos (Grado 3 ó superior)	RR 0,49 (0,36 a 0,67) -- (1 ensayo/ 305 pacientes)	530 por 1000	260 por 1000	270 menos (175 a 339 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab disminuye los efectos adversos en comparación con quimioterapia
IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos SIN pembrolizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON pembrolizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).						

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Estos resultados se aplican a pacientes con CPNCP, sin mutaciones de EGFR ni rearreglo de ALK, no tratados previamente para su enfermedad metastásica, con score de expresión de PDL-1 de al menos 50% en la biopsia, en buen estado funcional; no se aplican para pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, ni tampoco a aquellos con contraindicación para usar inmunoterapia (enfermedad autoinmune o inmunosupresión). Tampoco se aplican a pacientes ya tratados con inmunoterapia o ya tratados para su enfermedad avanzada. Si bien no fueron incluidos, estos resultados podrían extrapolarse a pacientes en ECOG 2, en los cuales el beneficio en toxicidad (apartado siguiente), podría ser más significativo.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen: Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Pembrolizumab disminuyó la mortalidad (5) y mejoró los otros desenlaces reportados por los autores (Ej. respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión). Al mismo tiempo, se acompañó de menos efectos adversos grado 3 ó superior. Es destacable respecto a este punto, que ambas terapias (inmunoterapia y quimioterapia citotóxica), difieren especialmente en el perfil de efectos adversos, lo cual también se vio reflejado en este estudio, con más diarrea y neumonitis grado 3 ó superior al usar pembrolizumab, predominando la toxicidad hematológica (anemia, neutropenia, trombopenia) y constitucional (fatiga y anorexia) al usar quimioterapia.

Pembrolizumab 2ª línea

La información sobre los efectos de pembrolizumab está basada en un ensayo aleatorizado que incluyó 1034 pacientes (11). El resumen de los resultados es el siguiente:

Tabla 5. Resumen de Resultados, Pembrolizumab 1a línea

Pembrolizumab versus quimioterapia para segunda línea del CPNCP avanzado						
Pacientes	Cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado, progresando tras primera línea de tratamiento					
Intervención	Pembrolizumab					
Comparación	Docetaxel					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Pembrolizumab	CON Pembrolizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (Mediana seguimiento 13 meses)	RR 0,84 (0,75 a 0,95) (1 ensayo/ 1033 pacientes)	563 por 1000	473 por 1000	90 menos (28 a 141 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab disminuye la mortalidad en comparación con quimioterapia
Eventos adversos (Grado 3 ó superior)	RR 0,41 (0,32 a 0,52) (1 ensayo/ 991 pacientes)	353 por 1000	145 por 1000	208 menos (169 a 240 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumab disminuye los efectos adversos en comparación con quimioterapia.
IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos SIN pembrolizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON pembrolizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).						

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Estos resultados se aplican a pacientes con CPNCP avanzado, independiente de su histología (escamoso o no escamoso), con al menos 1% de expresión de PDL1 en las células tumorales, progresando tras la primera línea de tratamiento con quimioterapia (más un inhibidor de tirosina kinasa adecuado, si tienen alteraciones moleculares tratables), en buen estado funcional (ECOG 0-1), sin compromiso demostrado del sistema nervioso central. No se aplican a pacientes sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica, ni a pacientes ya tratados con inmunoterapia. Si bien un porcentaje pequeño de los pacientes tenía mutaciones de EGFR (cerca del 10%), podrían aplicarse estos resultados para ellos; asimismo, si bien no queda claro si reclutaron o no pacientes con rearrreglo de ALK (no era criterio de exclusión, pero no aparecen en la tabla de características de los pacientes incluidos), parece razonable extrapolar estos resultados también a ese grupo de pacientes.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen: Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Pembrolizumab, en sus dos esquemas de administración, disminuyó la mortalidad, lo cual es un aporte en este grupo de pacientes de mal pronóstico. Muy importante, la intervención se asoció a una disminución de los efectos adversos, lo cual se explica por la mejor tolerancia que, en general, existe para la inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales al compararla con la quimioterapia citotóxica: la primera produce principalmente fenómenos autoinmunes (Ej. hipotiroidismo, neumonitis, etc.), mientras que la segunda tiene reconocidos efectos en distintos sistemas (Ej. fatiga, toxicidad digestiva, hematológica, neurológica, etc.).

Nivolumab 2ª línea

La información sobre los efectos de nivolumab está basada en 2 ensayos aleatorizados que incluyen 815 pacientes.

Tabla 6. Resumen de Resultados, Nivolumab 2a línea

Nivolumab versus quimioterapia para segunda línea del CPNCP avanzado						
Pacientes	Cáncer pulmonar avanzado, no células pequeñas, progresando tras tratamiento de primera línea					
Intervención	Nivolumab					
Comparación	Quimioterapia					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Nivolumab	CON Nivolumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad al año Mediana de seguimiento 12 meses	RR 0,78 (0,70 a 0,88) (2 ensayos/ 815 pacientes)	657 por 1000	513 por 1000	144 menos (79 a 197 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Nivolumab disminuye la mortalidad en comparación con quimioterapia.
Eventos adversos serios	RR 0,25 (0,15 a 0,41) (2 ensayos/ 815 pacientes)	184 por 1000	46 por 1000	138 menos (156 menos a 108 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Nivolumab disminuye los efectos adversos en comparación con quimioterapia.
IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los riesgos SIN nivolumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON nivolumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).						

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Estos resultados se aplican a pacientes con cáncer pulmonar avanzado, no células pequeñas, escamoso o no escamoso, progresando tras la primera línea de tratamiento, en buen estado funcional y con metástasis cerebrales tratadas en caso de haberse documentado antes de partir tratamiento. No se aplican a pacientes con enfermedades autoinmunes ni inmunosupresión concomitante: en los primeros se esperarían más efectos adversos derivados de la activación inmunitaria y en los segundos una menor efectividad antitumoral del tratamiento. Es destacable que estos resultados se aplican, independiente de la expresión de PD1 ó PDL1 en las muestras tumorales, de acuerdo al diseño del estudio. Estos resultados no se aplican a pacientes sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, ni tampoco a los ya tratados con inmunoterapia, pero sí a quienes ya

recibieron terapia molecularmente dirigida, ya sea con anti EGFR o ALK (En total fueron un 10% de los pacientes reclutados).

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen: Los desenlaces que incluimos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Nivolumab disminuyó la mortalidad, lo cual es destacable en este grupo de mal pronóstico, pero, más importante, se asoció a una disminución de los efectos adversos, al comparar con quimioterapia. Ésto era relativamente esperable por la menor toxicidad grave que, en general, tiene la inmunoterapia (predominantemente fenómenos autoinmunes, como hipotiroidismo o neumonitis), al comparar con la quimioterapia citotóxica, lo cual puede ser particularmente relevante en estos pacientes (A menudo de edad avanzada y con comorbilidades).

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos nivolumab y pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón avanzado o metastásico de las células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), de acuerdo a la indicación de cada tratamiento.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Debido a la incertidumbre que puede generar utilizar los resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos (variación en: tasas de descuento, horizonte temporal, recursos utilizados, costos, comparador clínico relevante etc.), se decide priorizar los estudios locales y reportar los resultados de la evaluación económica realizada en Chile que adaptan modelos económicos al contexto local de acuerdo a lo expresado en la “Guía Metodológica Para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile”³ y lo expuesto en la norma técnica.

En este caso en particular, se cuenta con una evaluación económica realizada por la Universidad Católica de Chile que compara Pembrolizumab con terapia estándar en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio IV, que no presentan la mutación EGFR o ALK y que no hayan recibido tratamiento previo. Además, los pacientes deben presentar un ECOG 0-1, al menos 1 lesión identificada de acuerdo a RECIST, esperanza de vida de al menos 3 meses y presencia de PDL1 mayor al 50%. En esta evaluación se adaptó un modelo de decisión Markov al contexto chileno que determina la costo-efectividad del tratamiento desde la perspectiva del pagador de salud público.

Para la evidencia sobre evaluaciones económicas de Nivolumab, se realizó una revisión de literatura mediante una búsqueda no estructurada de acuerdo a la metodología explicada en este informe. Se encontraron 3 estudios que evalúan Nivolumab en la población objetivo estudiada.

- Pembrolizumab

Modelo de decisión:

El modelo de decisión fue construido a partir de las curvas sobrevida libre de progresión y sobrevida total, obtenidas de los datos individuales de pacientes del ensayo clínico KN-024 (23). Con el fin de capturar costos y beneficios más allá del periodo de seguimiento del ensayo clínico, se utilizaron modelos paramétricos que permiten extrapolar los resultados.

De acuerdo a los criterios estadísticos de información de Akaike’s (AIC) y Bayesiano (BIC), las distribuciones que mejor ajustaron los datos del estudio para Pembrolizumab fueron la distribución de Weibull seguida de la Gamma generalizada. Asimismo, para el

³ Desal, Minsal 2013

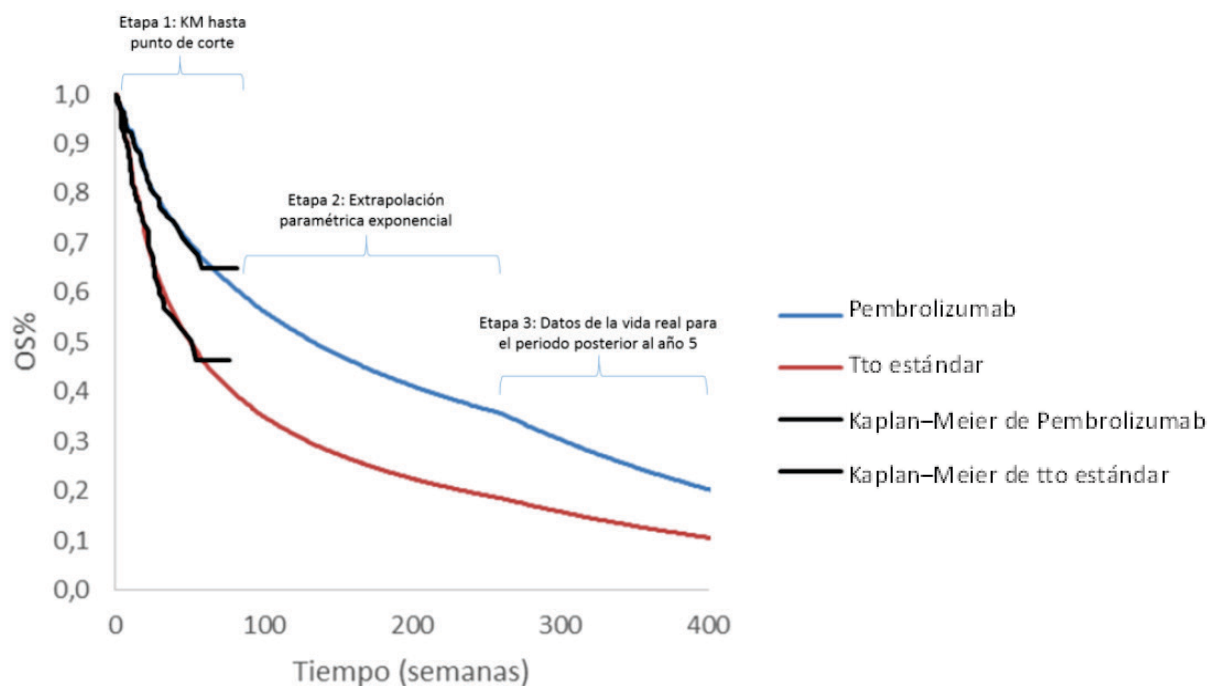
tratamiento estándar, las que mejor ajustaron fueron la distribución Gamma generalizada y la Exponencial.

Un aspecto fundamental del modelamiento de este problema de salud en particular, tiene que ver con la incertidumbre estructural que se origina, debido a que los datos de seguimiento son aún muy recientes, especialmente en relación a la sobrevida global. De acuerdo a lo reportado en el estudio, la mediana de sobrevida aún no se alcanzaba al momento del análisis alcanzándose un total de 108 muertes, 44 en el brazo de Pembrolizumab y 64 en el brazo de tratamiento estándar. Adicionalmente, existe un evidente efecto confundente debido al cross-over de pacientes inicialmente tratados con tratamiento estándar que luego fueron tratados con Pembrolizumab. Cabe destacar que, de acuerdo al diseño del estudio, los pacientes del brazo control elegibles para ser tratados con la intervención, debían discontinuar la quimioterapia únicamente por progresión de la enfermedad. Además, debían presentar un ECOG de 0-1 y una esperanza de vida de al menos 1 mes al momento de la progresión. El cross-over observado en el estudio impacta positivamente la sobrevida global de los pacientes que recibieron inicialmente SoC obteniéndose un HR sesgado de 0.60 (95% CI 0.41 - 0.89, $p=0.005$). Para ajustar por este hecho, se utiliza el HR ajustado por cross-over, utilizando el método en dos etapas (two-stage approach) propuesto por Latimer (24). Esta metodología fue considerada apropiada por el equipo evaluador de la agencia NICE (25). El HR ajustado disminuyó a 0.50 (IC 95% 0.34 - 0.76) revelándose significancia estadística.

De acuerdo a los análisis estadísticos y de inspección visual de los ajustes de las curvas de distribución, se definió que para el escenario base de Pembrolizumab, la extrapolación de los datos se realizó con la distribución Weibull, y la Log-logistic se utilizó para un segundo escenario de análisis. En tanto para el tratamiento estándar, el escenario base será realizado con la distribución Exponencial, dado que posee el mejor ajuste. Además, este escenario corresponde al más conservador dentro de las opciones presentes. Por otro lado, se utilizó la distribución Gamma generalizada como escenario de análisis alternativo, de acuerdo a sus AIC, BIC y a la inspección visual.

El modelamiento de la OS tiene 3 etapas:

- (i) la etapa pre punto de corte representada con datos directamente obtenidos de la curva KM;
- (ii) extrapolación paramétrica a través de una distribución exponencial para periodo entre el punto de corte y 5 años; y
- (iii) datos de la vida real de pacientes con CPCNP para representar el periodo final de seguimiento. Esto se representa de mejor manera en la ilustración 4.

Ilustración 4.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento es otro aspecto a definir en el modelo ya que es determinante del costo total esperado. El modelo representa los eventos observados en el ensayo clínico KN 024, donde los pacientes podían discontinuar debido a eventos adversos o falla al tratamiento (progresión). Cabe destacar que algunos pacientes permanecieron en tratamiento con la intervención a pesar de haberse establecido la progresión. Por el contrario, algunos pacientes que recibieron SoC discontinuaron el tratamiento antes de progresar y no necesariamente debido a toxicidad. Para dar cuenta de esto, el modelo considera en su análisis, sólo para efectos del costo esperado asociado al tratamiento, el tiempo en tratamiento (TOT) de ambas alternativas. En relación a la duración del tratamiento hay dos puntos que resaltar: (i) el ensayo clínico establece una duración fija del tratamiento de dos años; y (ii) la aprobación otorgada por la autoridad sanitaria, establece que el tratamiento debe continuar hasta la progresión o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (26). Esto último, se sustenta en el argumento que sería poco probable la discontinuación ante una respuesta positiva reflejada en la no progresión de la enfermedad y una adecuada tolerancia al tratamiento. Además, vale la pena destacar que la incertidumbre, en relación a la duración del tratamiento, es importante debido a que el seguimiento de los pacientes disponible en el KN-024 no

alcanza los dos años de tratamiento. El escenario base asume dos años de duración del tratamiento y se presentará como escenario la duración hasta la progresión.

Costos

Se utilizaron diferentes fuentes de información para la identificación del uso de recursos de cada estado de salud que representa la historia natural de la enfermedad. Las principales fuentes fueron la Guía para el tratamiento del CPCNP metastásico de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO) (27), las canastas valoradas de prestaciones del estudio de verificación de costo (28) y asesoría de experto.

Los costos fueron organizados en 4 posibles categorías: (i) eventos adversos, (ii) seguimiento, (iii) tratamiento farmacológico y administración y, (iv) confirmación diagnóstica con el biomarcador. Sólo se consideraron eventos adversos cuyo grado de toxicidad sea de 3 – 5 y sólo aquellos para los que se define un tratamiento médico a ser financiado por el sistema de salud. La canasta de cuidados paliativos (BSC), se construyó en base a la guía clínica de Manejo del dolor y cuidados paliativos por cáncer avanzado (29). Las principales fuentes utilizadas para la valoración de las prestaciones fueron el EVC 2013, los aranceles FONASA para la Modalidad de Atención Institucional (MAI) 2017 y Modalidad de libre elección (MLE). El precio de los fármacos se obtuvo vía *MercadoPúblico* (30), o bien fueron solicitados a la CENABAST quienes proporcionaron el precio promedio de las licitaciones realizadas por el sector público correspondientes al año 2016. En aquellos casos en los que no había compras de CENABAST, el precio corresponde al precio de lista publicado por cada proveedor.

Utilidades

La calidad de vida modelada en esta evaluación económica, proviene de lo reportado por los pacientes enrolados en el estudio KN-024. Ésta fue originalmente medida a través del cuestionario EQ-5D y valorada utilizando la tarifa inglesa. No se dispone de los datos primarios como para realizar la valoración utilizando la tarifa chilena. Aun cuando se considera adecuado modelar utilizando las preferencias de población inglesa, ésta se debe evaluar críticamente, debido al riesgo de una sobreestimación de la calidad debido a que los cuestionarios fueron realizados en etapas tempranas de la transición a los estadíos. Este hecho fue discutido y considerado en el reporte de evaluación de tecnología sanitaria del NICE en Inglaterra y PBAC en Australia.

Perspectiva y tiempo horizonte

El estudio se llevó a cabo desde la perspectiva del Sistema de Salud Público de Chile. Es decir, sólo costos directos atingentes al sistema de salud público fueron medidos. Se asumió un tiempo horizonte de 10 años desde el diagnóstico de CPCNP. Cabe destacar que el modelo es flexible y permite modelar un tiempo horizonte de por vida, sin

embargo, se consideró adecuado y consistente desde la perspectiva de los expertos, evaluar un tiempo horizonte de 10 años.

Resultados

	Tratamiento estándar	Pembrolizumab	Incremental Pembrolizumab vs tratamiento estándar
▪ Años de vida (AVG)	1,35	1,80	0,45
Tiempo esperado en estado libre de progresión (meses)	6,57	11,83	5,26
Tiempo esperado en estado progresado (meses)	9,59	9,71	0,12
▪ QALYs	0,99	1,35	0,36
▪ Costos	\$5.072.062	\$34.690.481	\$29.618.418
Costos test PD-L1	\$0	\$497.952	\$497.952
Costos Fármacos	\$1.619.803	\$28.809.423	\$27.189.620
Costos pre-medicación	\$10.576	\$7.377	-\$3.199
Costos de administración del fármaco	\$284.445	\$410.621	\$126.176
Costos por manejo de la enfermedad	\$2.588.583	\$3.775.949	\$1.187.366
Costos relacionados a tratamientos post-discontinuación	\$431.656	\$1.068.301	\$636.644
Costos cuidados paliativos	\$49.420	\$48.040	-\$1.380
Costos eventos adversos	\$87.579	\$72.819	-\$14.760
▪ ICER			
Costo por AVG			\$65.997.683
Costo por QALY			\$82.090.169

AVG: año de vida ganado; QALY: Años de vida ajustados por calidad.

Los resultados de este estudio muestran que Pembrolizumab es más costoso y se asocia a mayor número de QALYs en comparación a tratamiento estándar, resultando en una razón incremental de costo efectividad mayor al umbral sugerido en Chile de 1 PIB per cápita. El principal factor que explica este resultado, es la gran diferencia en términos del costo total esperado que está determinado por el alto precio de Pembrolizumab al comprarlo con el tratamiento estándar.

Pembrolizumab no es una alternativa costo-efectiva al precio evaluado, respecto a la terapia estándar (quimioterapia asociada a platino) para el sistema de salud público chileno. La implementación de una estrategia de negociación de precio podría favorecer el perfil de costo efectividad. Ésto se debe principalmente al favorable perfil de eficacia que se traduce en una ganancia en términos de años de vida y calidad de vida relacionada con la salud.

- Nivolumab

El estudio adaptado a la realidad de Chile realizado por la Universidad Católica, sólo contaba con información sobre el tratamiento cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con Pembrolizumab. Por esta razón, se buscó información disponible de evaluaciones económicas del tratamiento con Nivolumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa.

Se analizaron 3 estudios, que evaluaron la intervención en estudio en la población objetivo.

Métodos

Se desarrollaron modelos “partitioned survival” y Markov utilizando docetaxel y erlotinib como comparadores. En los estudios encontrados en general se utilizaron modelos de tres estados de salud, que consistía en enfermedad progresiva, libre de progresión y muerte. La progresión de la enfermedad y el tiempo hasta la progresión, se estimaron mediante la identificación de las curvas de supervivencia más ajustadas a partir de los datos de los ensayos clínicos para PFS y OS. Los costos esperados y los resultados de salud se calcularon combinando la ocupación del estado de salud con el uso de recursos médicos y la calidad de vida asignada a cada uno de los tres estados de salud. Los resultados de salud incluidos en el modelo fueron supervivencia y años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Resultados

En la tabla 7 se muestra el resumen de las evaluaciones económicas encontradas.

Tabla 7. Resumen de los estudios encontrados.

Estudio, año	País, moneda, año.	Comparadores	Tipo de modelo	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país	Conclusiones de los estudios
Goeree et al 2010 (31)	Canadá, NR, dólar canadiense, 2015,	nivolumab, docetaxel, erlotinib	Partitioned survival model y modelo de Markov	10 años	Pagador salud	Bristol-Myers Squibb financió parte del estudio y emplea a algunos autores.	Costos directos del pagador. Nivolumab: 139.016 Docetaxcel 39.920 Erlotiniob 39.920	Análisis de sensibilidad probabilístico. En todas las simulaciones Nivolumab fue el más costo-efectivo y el más caro. A una disposición a pagar sobre 158.000 \$/QALY, nivolumab es probablemente costo-efectivo. Las variables que mayor impacto tuvieron en los resultados fueron promedio de peso corporal del pte y las utilidades.	Usando un partitioned survival model, el ICER es \$151.560 y \$140.601 por QALY ganada comparado con docetaxel y erlotinib respectivamente. Usando un modelo de Markov: \$152.229 y \$141.838, por QALY ganada, respectivamente.	NR	El paper concluye que el tratamiento con Nivolumab implica un trade off entre mayores QALYs y mayores costos.

Matter-Walstra et al 2016 (32)	Suiza, Francos suizos, 2016.	nivolumab, docetaxel	Markov	De por vida	Sistema de salud suizo	Financiamiento independiente de la industria. Un autor trabaja en Bristol-Myer Squibb.	Costos directos asociados al tratamiento: Nivolumab=CHF 66.208. Docetaxcel= 37.618.	Análisis de sensibilidad probabilístico que mostró que seleccionar a los pacientes positivos a PD-L1 (10%) aumenta la probabilidad de Nivolumab de ser costo-efectivo (85%-87%). Las variables que más influyen los resultados son las utilidades, el costo del tto de soporte en el seguimiento y el peso corporal promedio.	Nivolumab comparado con Docetaxel resultó en un ICER de CHF177.478/QALY ganada. Si solo se consideran pacientes con tumores con PD-L1-positivo (umbral $\geq 10\%$) con nivolumab, comparado con tratar a todos los pacientes con docetaxel arroja un ICER de CHF124.891/QALY ganada.	100.000 CHF /QALY	El estudio concluye que comparado con docetaxel, nivolumab no es costo efectivo para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas de células no escamosas dados los costos manejados en el contexto suizo. Por otra parte, tanto reducciones de precios como selección de pacientes en base a resultados de bio marcador (testeo de PD-L1) mejoraría la costo efectividad en comparación con docetaxel.
Aguiar 2017 (33)	USA, USD 2016	Evaluación de PD-L1 e inmunoterapia de 2a línea (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) versus docetaxel.	Modelo de análisis de decisión	5 años	Medicare	Declaran no tener conflictos de interés. Sin financiamiento externo.	Costo del testeo PD-L1, costo de la droga y su administración, manejo de efectos adversos, agentes prescritos para después de la progresión de la enfermedad, costos de monitoreo y costos del fin de la vida.	Análisis de sensibilidad determinístico que mostró que las variables que más influían los resultados fueron la sobrevida global y promedio de peso corporal.	En pacientes con histología escamosa, el tratamiento con Nivolumab arroja un ICER de USD 155.605. En pacientes con tumores no escamosos, el ICER es USD 187.685. En pacientes tratados con pembrolizumab, el ICER es USD 98.421. Cuando se seleccionan los pacientes en base a los resultados de PD-L1, la costo efectividad mejora.	100.000 USD/QALY	El estudio concluye que en la mayoría de los escenarios en el que no se escogieron pacientes por la expresión de PD-L1, la inmunoterapia no es costo-efectiva en segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas en USA. El testeo PD-L1 podría mejorar la costo-efectividad de los inhibidores inmunológicos.

Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

- Canadá, CADTH
Se recomienda, tanto Pembrolizumab en 1ª y 2ª línea como Nivolumab en 2ª línea, condicional a un acuerdo de riesgo compartido que haga los tratamientos costo-efectivos. (34)(35)(36)
- Australia, PBAC
 - Se decidió no recomendar Pembrolizumab debido a que los resultados, y su incertidumbre respecto a la costo-efectividad, no eran aceptables. (37)(38)
 - Se decidió recomendar Nivolumab, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (localmente avanzado o metastásico), tanto de células escamosas como no escamosas. (39)
- Inglaterra, NICE:
 - Las evaluaciones referidas al tratamiento con Nivolumab están en proceso.
 - NICE recomienda Pembrolizumab para tratamiento en 1ª línea para adultos, si: el tumor expresa PD-L1 con al menos 50% de la proporción del puntaje del tumor y no tiene mutaciones positivas del EGFR (o ALK); se discontinúa el tratamiento a los 2 años de tratamiento ininterrumpido y no hay progresión de la enfermedad; se lleva a cabo el acuerdo de descuento de precio que se acordó con el proveedor.
 - También es recomendado para tratamiento de 2ª línea, después de al menos un tratamiento con quimioterapia, si: se discontinúa el tratamiento a los 2 años de tratamiento ininterrumpido y no hay progresión de la enfermedad. (40)(41)

Consideraciones sobre la evidencia encontrada

Los resultados de los estudios de costo efectividad encontrados indican la importancia de determinar en qué sub grupo de población (en base a resultados de test de PD-L1) podría ser costo efectivo el tratamiento, tanto con Nivolumab como Pembrolizumab, tanto en 1ª como 2ª línea de tratamiento. Otra consideración importante es, que los precios deben permitir aliviar el costo del tratamiento para que se genere un escenario costo efectivo.

NICE recomienda Pembrolizumab para tratamiento en 1ª línea para adultos, si: el tumor expresa PD-L1 con al menos 50% de la proporción del puntaje del tumor y no tiene mutaciones positivas del EGFR (o ALK); se discontinúa el tratamiento a los 2 años de tratamiento ininterrumpido y no hay progresión de la enfermedad; se lleva a cabo el acuerdo de descuento de precio que se acordó con el proveedor. También es recomendado para tratamiento de 2ª línea, después de al menos un tratamiento con quimioterapia, si: se discontinúa el tratamiento a los 2 años de tratamiento

ininterrumpido y no hay progresión de la enfermedad; se lleva a cabo el acuerdo de descuento de precio que se acordó con el proveedor.

NICE considera que Pembrolizumab cumple con el criterio de Fin de Vida.

En Canadá Pembrolizumab, es recomendado en 1ª línea condicional a que se genere un acuerdo de riesgo compartido que haga el tratamiento costo efectivo. Está recomendado para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, en pacientes con PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) y que no tiene mutaciones positivas del EGFR (o ALK). También se incluyen pacientes en etapa IIIB si no son elegibles para quimio o Radioterapia. Además, los pacientes deben tener un buen estatus de salud en general. Se debe discontinuar tratamiento si existe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, siendo un período máximo de terapia 2 años. También es recomendado en 2ª línea condicional, a que se genere un acuerdo de riesgo compartido que haga el tratamiento costo efectivo. Está recomendado para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, en pacientes con tumores que expresan PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) con buen estatus de performance, y que tienen progresión de la enfermedad ante quimioterapia citotóxica o respondieron pembrolizumab en 1ª línea. Se debe discontinuar tratamiento si existe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, siendo un período máximo de terapia 2 años. Nivolumab es recomendado en 2ª línea condicional a que se genere un acuerdo de riesgo compartido que haga el tratamiento costo efectivo. Está recomendado para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, en pacientes que tienen progresión de la enfermedad ante quimioterapia citotóxica con buen estatus de performance. Se debe discontinuar tratamiento si existe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En Australia se decidió no recomendar Pembrolizumab debido a que los resultados, y su incertidumbre, respecto a la costo-efectividad no eran aceptables. Un punto importante a señalar es la necesidad de poder establecer un bio marcador efectivo para conocer qué subpoblación podría responder de manera más efectiva y por ende más costo-efectivamente al tratamiento. En relación con ésto, la agencia consideró que el PD-L1 no tiene un grado de certidumbre suficiente en su resultado para predecir la respuesta de los pacientes y al mismo tiempo por criterios de equidad no se podrían dejar afuera por el momento a los sub grupos de pacientes que se considere no cumplan el criterio asociado al bio marcador en cuestión.

La agencia australiana recomienda Nivolumab, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (localmente avanzado o metastásico), tanto de células escamosas como no escamosas. Las condiciones de esta aprobación son que el paciente no puede haber sido tratado previamente con un inhibidor PD-1 por esta condición, tiene que tener un status de performance ECOG de 0 ó 1, haber tenido progresión de la enfermedad en o después de tratamiento con quimioterapia de platino, y que se continuará el tratamiento sólo si la enfermedad se mantiene estable o responde con el tratamiento. Por otra parte, se consideró no apropiado restringir la recomendación a sub grupos de pacientes condicional, al status de PD-L1, ya que se consideró que no existe suficiente evidencia de efectividad para hacerlo. Sin embargo, ésto podría cambiar

posteriormente si el proveedor presentara evidencia de bio marcadores con mayor capacidad de predicción. Por último, la recomendación está asociada a un acuerdo de riesgo compartido que determina: un umbral máximo en el costo por paciente dado por cantidades máximas de dosis por año y número de pacientes por año. Si se superara el umbral, el reembolso por parte del proveedor sería del 100%. Ésto aplica para todos los pacientes de cualquier edad.

Es necesario recalcar que uno de los estudios encontrados, tenía como objetivo medir el cambio en los resultados de costo-efectividad de las alternativas mencionadas, utilizando los marcadores para conocer la expresión en superficie de la proteína PD-L1. El estudio realizado en el 2017, concluyó que al tratar sólo a los pacientes positivos para PD-L1, la relación costo-efectividad del tratamiento con todas las intervenciones mejoraba significativamente, disminuyendo así el impacto presupuestario que tienen estas nuevas tecnologías. (33)

En conclusión, es importante que se determine una subpoblación y acuerdo de riesgo compartido con el proveedor, que permitan obtener una situación de costo efectividad aceptable, para los dos tratamientos considerados, tanto en 1ª como 2ª línea de tratamiento.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos en las agencias de los países de la sección anterior, de recomendaciones de agencias internacionales. Se encontró la siguiente información:

- Australia, PBAC:
La recomendación de Nivolumab está asociada a un acuerdo de riesgo compartido que determina: un umbral máximo en el costo por paciente dado por cantidades máximas de dosis por año y número de pacientes por año. Si se superara el umbral, el reembolso por parte del proveedor sería del 100%. Esto aplica para todos los pacientes de cualquier edad.
- Inglaterra, NICE:
Existe un acuerdo de descuento de precio para el tratamiento con Pembrolizumab.
- Canadá, CADTH:
Se recomienda tanto Pembrolizuman en 1ª y 2ª línea como Nivolumab en 2ª línea, condicional a un acuerdo de riesgo compartido que haga los tratamientos costo-efectivos.

Actualmente, el Ministerio de Salud, ha recibido ofertas económicas por los dos medicamentos. Un descuento de precios para Nivolumab. Para Pembrolizumab, hay una oferta que cuenta viales que serían financiados por el proveedor.

Se recomienda explorar acuerdos de riesgo compartido, en particular en la línea de lo descrito en el párrafo anterior. En otras palabras, que se entreguen viales de forma gratuita por ciertos ciclos de tratamiento que permitan conocer con mayor certidumbre la respuesta del paciente.

Precio Máximo Industrial

Nivolumab de 100 mg

El precio de referencia internacional es de \$1.237.232. Esto se obtuvo de precios de Brasil. En el ámbito nacional el precio, obtenido de Mercado Público, es de \$ 1.091.775 (precio mínimo 2016). El PMI es de \$923.312 que es igual a la oferta recibida.

Pembrolizumab

El precio de referencia internacional es de \$2.227.018 (100mg). Esto se obtuvo de precios de Brasil. En el ámbito nacional el precio, obtenido de Mercado Público, es de \$ 2.643.334 (precio mínimo 2017). El PMI es de \$ 2.443.509.

Impacto Presupuestario

Se estima que unos 211 pacientes se tratarán con Pembrolizumab en 1ª línea (se asumieron 15 ciclos de tratamiento en promedio por paciente) y 100 en 2ª línea (se asumieron 8,5 ciclos en promedio por paciente). Por otra parte, unos 350 se podrían recibir Nivolumab en 2ª línea (se asumieron 12 ciclos en promedio por paciente).

Los precios de facturación utilizados provienen de propuestas de proveedores:

- El precio de Nivolumab (100mg) es de \$923.312
- El precio de Pembrolizumab (100 mg) es de \$2.660.000

De acuerdo a los precios obtenidos y considerando los descuentos ofrecidos por los proveedores, se realiza la proyección a 5 años. Para esto, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. La estimación para el impacto presupuestario se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Proyección Presupuestaria en miles de pesos chilenos.

IP	2018	2019	2020	2021	2022
Pembrolizumab 1a línea	12.843.565	13.228.872	13.625.738	14.034.510	14.455.545
Pembrolizumab 2a línea	3.449.299	3.552.778	3.659.361	3.769.142	3.882.216
Nivolumab	11.493.561	11.838.368	12.193.519	12.559.324	12.936.104

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Cáncer de Pulmón no microcítico.

Garantía: Tratamiento Farmacológico NIVOLUMAB // PEMBROLIZUMAB.

Población Bajo Control: No existe, pero según incidencia debiera acercarse a 2600 casos.

SERVICIO DE SALUD	Tasa 20*100.000
ARICA	33
IQUIQUE	49
ANTOFAGASTA	80
ATACAMA	47
COQUIMBO	123
VALPARAÍSO - SAN ANTONIO	84
VIÑA DEL MAR - QUILLOTA	150
ACONCAGUA	44
METROPOLITANO NORTE	136
METROPOLITANO OCCIDENTE	196
METROPOLITANO CENTRAL	149
METROPOLITANO ORIENTE	116
METROPOLITANO SUR	183
METROPOLITANO SUR ORIENTE	219
O'HIGGINS	145
MAULE	174
ÑUBLE	81
CONCEPCIÓN	98
TALCAHUANO	60
BIO-BIO	70
ARAUCO	31
ARAUCANÍA NORTE	36
ARAUCANÍA SUR	125
VALDIVIA	60
OSORNO	42
RELONCAVÍ	67
CHILÓ	31
AYSÉN	17
MAGALLANES	25
Total general	2.669

Especialidades requeridas

Cirujano de Tórax, Oncólogo y Bioquímico.

Equipo Profesional de Apoyo

Equipo con experiencia en cáncer de pulmón y en patología molecular.

Exámenes Asociados

PCR en tiempo real.

Otros Requerimientos

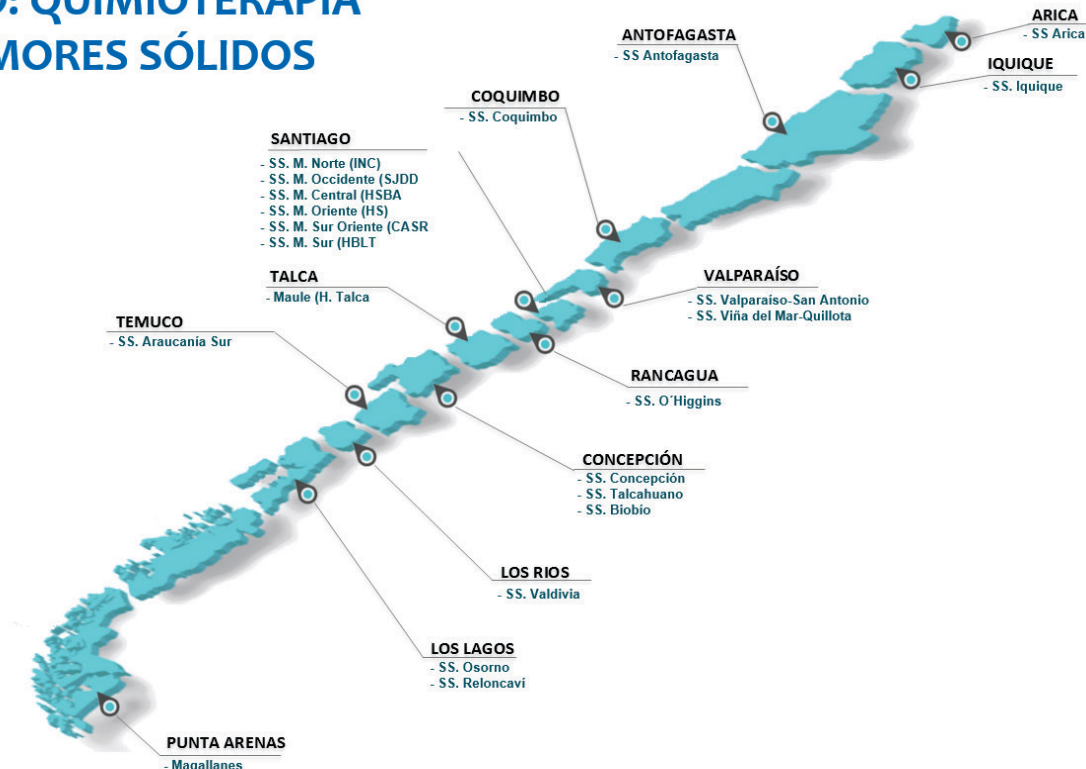
Farmacia oncológica y quimioterapia ambulatoria.

Red de atención Potencial

Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017.



RED: QUIMIOTERAPIA TUMORES SÓLIDOS



Brechas

- No existe establecimiento público que realice biología molecular, es de alto costo en el sistema privado.
- Oferta de sillones de quimioterapia ambulatoria.
- Oferta de Médico Oncólogo.
- Oferta de bioquímico para realización de marcadores tumorales.
- No hay Unidad de Biología molecular para PCR en tiempo real.

Conclusión

No se recomienda, por limitaciones principalmente en apoyo diagnóstico y disponibilidad de la red.

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, dado el impacto en las redes asistenciales, de acuerdo a lo establecido en el Título III, de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

REFERENCIAS

1. European Medicines Agency. No Title [Internet]. 2016. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
2. ISP RS. No Title [Internet]. Available from: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
3. Yu D-P, Cheng X, Liu Z-D, Xu S-F. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett*. 2017 Aug;14(2):1568–80.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1823–33.
5. Brahmer, J R, Rodriguez-Abreu, D, Robinson, AG, Hui, R, Csősz T, Fülöp, A, Gottfried, M, Peled, N, Tafreshi, A, Cuffe, S, O’Brien, M, Rao, S, Hotta, K, Leiby, MA, McLean, J, Shentu, Y, Rangwala, RA., Reck M. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ enrolled in KEYNOTE-024. In: Oncology. J of C, editor. *Journal of Clinical Oncology*.; 2017. p. 9000–9000.
6. Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*. 2016 Dec;8(12):1383–91.
7. Peng T-R, Tsai F-P, Wu T-W. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol*. 2017 Aug;49:85–94.
8. Des Guetz G, Landre T, Nicolas P, Vergnenegre A CC. Anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) or anti PD-L1 (atezolizumab) versus docetaxel for previously treated patients with advanced NSCLC: A meta-analysis. In: Oncology J of C, editor. *Journal of Clinical Oncology*.; 2016.
9. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2017 Apr;22(4):470–9.
10. Yang Y, Pang Z, Ding N, Dong W, Ma W, Li Y, et al. The efficacy and potential predictive factors of PD-1/PD-L1 blockades in epithelial carcinoma patients: a systematic review and meta analysis. *Oncotarget*. 2016 Nov;7(45):74350–61.
11. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Apr;387(10027):1540–50.
12. Shrestha A, Penrod JR, Reck M, Spigel DR, Smiechowski B, Bognar K, et al. Comparative efficacy and safety of nivolumab (nivo) vs relevant treatments (txs) in pretreated non-squamous (NSQ) advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): Results from a systematic literature review (SLR) and indirect treatment comparisons (ITCs) of randomized controlled trials (RCTs). *Eur J Cancer*. 2017 Feb;72:S136.
13. Eberhardt WEE, Vanderpuye-Orgle J, Reck M, Waterhouse D, Smiechowski B, Bognar K, et al. Comparative efficacy and safety of nivolumab (nivo) vs relevant treatments (txs) in pretreated squamous (SQ) advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): Results from a systematic literature review (SLR) and indirect treatment comparisons (ITCs) of randomized controlled

- trials (RCTs). In: European Journal of Cancer. Elsevier; 2017. p. S136.
14. Bao M, Pan Y-J, Wang R, Li S-L, Liang J, Yung J-M, et al. The efficacy of nivolumab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(1):153–61.
15. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, de Lima Lopes G, Filardi BA, Oliveira P, et al. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. *Immunotherapy*. 2016 Sep;8(9):1011–9.
16. Huang J, Zhang Y, Sheng J, Zhang H, Fang W, Zhan J, et al. The efficacy and safety of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Onco Targets Ther*. 2016 Sep;Volume 9:5867–74.
17. Peng T-R, Tsai F-P, Wu T-W. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol*. 2017 Aug;49:85–94.
18. Popat S, Mellemaard A, Reck M, Hastedt C, Griebisch I. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a network meta-analysis vs new therapeutic options. *Futur Oncol*. 2017 Jun;13(13):1159–71.
19. Yu D, Cheng X, Liu Z, Xu S. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett*. 2017 May;14(2):1568–80.
20. Zhou G-W, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J. Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4611.
21. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul;373(2):123–35.
22. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(17):1627–39.
23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1823–33.
24. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data. *Med Decis Mak*. 2013 Aug;33(6):743–54.
25. NICE. Appraisal consultation document – Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. 2017.
26. ISP. Folleto de información al profesional Keytruda Recombinante solución para perfusión 100 mg/4mL. 2016.
27. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):V1–27.
28. MINSAL. Informe Final: Estudio De Verificación Del Costo Esperado Individual Promedio Por Beneficiario Del Conjunto Priorizado De Problemas De Salud Con Garantías Explícitas - 2015. 2016.
29. MINSAL. Guía clínica de Manejo del dolor y cuidados paliativos por cáncer avanzado. Santiago; 2011.

30. Mercadopublico. Chile Compra: MercadoPublico. 2017.
31. 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):630–44.
32. Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, Dedes K, Diebold J, Pietrini M, et al. A cost-effectiveness analysis of nivolumab versus docetaxel for advanced nonsquamous NSCLC including PD-L1 testing. *J Thorac Oncol*. 2016;11(11):1846–55.
33. Aguiar PN, Perry L, Penny-Dimr J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. 2017;
34. CADTH C. Opdivo for Non-Small Cell Lung Cancer – Details [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cadth.ca/opdivo-non-small-cell-lung-cancer-details>
35. CADTH C. Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line) – Details [Internet]. 2017. Available from: <https://www.cadth.ca/keytruda-advanced-non-small-cell-lung-carcinoma-first-line-details>
36. CADTH C. Keytruda for Non-Small Cell Lung Cancer (Second Line or Beyond) – Details [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-second-line-or-beyond-details>
37. PBAC A. 6.04 PEMBROLIZUMAB, Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL Powder for injection 50 mg, 1 vial KEYTRUDA®, Merck Sharp & Dohme (AU) Pty Ltd. 2017.
38. PBAC A. 6.05 PEMBROLIZUMAB, Powder for injection 50 mg, 1 vial Keytruda®, Merck Sharp & Dohme (AU) Pty Ltd. 2016.
39. PBAC A. 4.02 NIVOLUMAB Injection concentrate for I.V. infusion 40 mg in 4 mL, Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 10 mL, OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd. 2017.
40. NICE. Pembrolizumab for treating PDL1- positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. 2017.
41. NICE. Pembrolizumab for untreated PDL1- positive metastatic non-small-cell lung cancer. 2017.

ANEXO SEGURIDAD

Nivolumab

Resumen del perfil de seguridad

En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia en los diferentes tumores (n = 2.227), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (30%), erupción cutánea (17%), prurito (12%), diarrea (12%) y náuseas (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2). En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 24 meses.

En los datos agrupados de nivolumab en combinación con ipilimumab en melanoma (n = 448), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción cutánea (51%), fatiga (43%), diarrea (42%), prurito (35%), náuseas (25%), pirexia (19%), disminución del apetito (15%), hipotiroidismo (15%), vómitos (14%), colitis (14%), dolor abdominal (13%), artralgia (11%), y cefalea (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2).

Entre los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el ensayo CA209067, en 151/313 (48%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 ó 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 37 (25%) experimentaron como mínimo una reacción adversa de Grado 3 ó 4 durante la fase de monoterapia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 2227) y de los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 448) se presentan en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

	Nivolumab en monoterapia	Nivolumab en combinación con ipilimumab
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior	neumonía ^a , infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	neumonía ^a , bronquitis	bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Raras	linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia ^{a,b}	
Frecuentes		eosinofilia
Poco frecuentes	eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad ^c	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad
Poco frecuentes		sarcoidosis
Raras	reacción anafiláctica ^c	
No conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos	rechazo de trasplantes de órganos sólidos
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes		hipotiroidismo
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperglucemia ^c	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis, hiperglucemia ^c
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, tiroiditis,	cetoacidosis diabética, diabetes mellitus
Raras	diabetes mellitus, cetoacidosis diabética	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Muy frecuentes		disminución del apetito
Frecuentes	disminución del apetito	deshidratación
Poco frecuentes	deshidratación, acidosis metabólica	

Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes		hepatitis ^c
Poco frecuentes	hepatitis ^c	
Raras	colestasis	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes		cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, cefalea, mareo	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneal, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^c
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^{a,c}	
Trastornos oculares		
Frecuentes		uveítis, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis, visión borrosa, ojo seco	
No conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h
Trastornos cardíacos		
Frecuentes		taquicardia
Poco frecuentes	taquicardia	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^d , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}
Raras	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^d , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	hipertensión	hipertensión
Raras	vasculitis	
Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , disnea ^a , tos	neumonitis ^{a,c} , embolismo pulmonar ^a , disnea, tos
Poco frecuentes	derrame pleural	derrame pleural
Raras	infiltración pulmonar	

Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea, náuseas	colitis, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes	estomatitis, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad bucal	estomatitis, gastritis, estreñimiento, sequedad bucal
Poco frecuentes	colitis, pancreatitis	pancreatitis, perforación intestinal, duodenitis
Raras	gastritis, úlcera duodenal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción cutánea ^e , prurito	erupción cutánea ^e , prurito
Frecuentes	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
Poco frecuentes	eritema multiforme, psoriasis, rosácea, urticaria	psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes		artralgia
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^g , artralgia	dolor musculoesquelético ^g
Poco frecuentes	polimialgia reumática, artritis	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}
Raras	miopatía, miositis ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes		fallo renal ^{a,c}
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, fallo renal ^{a,c}	nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	fatiga	fatiga, pirexia
Frecuentes	pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	edema (incluyendo edema periférico), dolor
Poco frecuentes	dolor, dolor torácico	dolor torácico

Exploraciones complementarias ^b		
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, hipocalcemia, elevación de la creatinina, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hyponatremia.	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hyponatremia.
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso

^a Los casos mortales se han notificado en ensayos finalizados o en curso.

^b Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio. Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio" a continuación.

^c Los casos potencialmente mortales se han notificado en ensayos finalizados o en curso.

^d La frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con trastornos cardíacos según el sistema de clasificación de órganos con independencia de la causalidad, fue más alta en el grupo de nivolumab que en el grupo de quimioterapia en la población con melanoma metastásico previamente tratada con CTLA4/Inhibidor BRAF. El porcentaje de las tasas de incidencia personas/años en exposición fue 9,3 % vs 0%; se notificaron acontecimientos adversos en un 4,9% de pacientes en el grupo de nivolumab vs 0% en el grupo de tratamiento elegido por el investigador. La frecuencia de acontecimientos adversos cardíacos fue más baja en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbacina en la población con melanoma metastásico sin tratamiento previo. Todos fueron considerados no relacionados con nivolumab por los investigadores excepto arritmia (fibrilación auricular, taquicardia, y arritmia ventricular).

^e Erupción cutánea es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, erupción medicamentosa y penfigoide.

^f Notificado en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.

^g El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

^h Acontecimiento poscomercialización.

El perfil de seguridad global de nivolumab 3 mg/kg en los pacientes con carcinoma urotelial (n= 348) fue consistente con el establecido en los diferentes tumores para nivolumab en monoterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas se resolvieron en la mayoría de los casos. La interrupción permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron

nivolumab en combinación con ipilimumab que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia para colitis inmunorrelacionada (16% y 0,7% respectivamente), hepatitis inmunorrelacionada (9% y 1,1%) y endocrinopatías inmunorrelacionadas (2,5% y 0,1%). Entre los pacientes que experimentaron un acontecimiento, requirieron en mayor proporción dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente), los pacientes que recibieron el régimen de la combinación, que los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia para el manejo de la colitis inmunorrelacionada (47% y 13% respectivamente) y hepatitis inmunorrelacionada (46% y 19%).

Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue 3,0% (67/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 0,7% (16/2227) y 1,5% (34/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 0,7% (16/2227) y <0,1% (1/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 3,3 meses (rango: 0,0-19,6). La resolución se produjo en 52 pacientes (78%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,6 semanas (rango: 0,1⁺-53,1⁺); ⁺ indica una observación censurada.

En los estudios de carcinoma urotelial, se notificaron 2 casos de neumonitis Grado 5 en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de neumonitis incluyendo infiltración pulmonar, fue 7,4% (33/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 4,5% (20/448); 1,1% (5/448); y 0,2% (1/448) de pacientes, respectivamente. Una de las neumonitis de Grado 3 empeoró durante 11 días con desenlace mortal. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 2,3 meses (rango: 0,7-6,7). La resolución se produjo en 29 pacientes (87,9%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 6,1 semanas (rango: 0,3-46,9⁺).

Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 12,6% (280/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 8,6% (191/2227) y 2,7% (61/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 en 1,43% (28/2227) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-20,9). La resolución se produjo en 247 pacientes (89%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,9 semanas (rango: 0,1-88,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de diarrea o colitis fue 45,5% (204/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 13,2% (59/448), 15,4% (69/448), y 0,4% (2/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,1 meses (rango: 0,0-10,4). La resolución se produjo en 184 pacientes (90,6%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 3,0 semanas (rango: 0,1-78,7⁺).

Hepatitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de anormalidades en las pruebas de función hepática fue 6,4% (142/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 3,5% (77/2227) y 1,2% (26/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 1,4% (31/2227) y 0,4% (8/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,9 meses (rango: 0,0-18,7).

La resolución se produjo en 106 pacientes (75%) con una mediana del tiempo hasta la resolución de 5,1 semanas (rango: 0,1-82,6⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de anormalidades en las pruebas de función hepática fue 27,9% (125/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 6,3% (28/448), 15,0% (67/448) y 1,8% (8/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,4 meses (rango: 0,0-11,0). La resolución se produjo en 116 pacientes (92,8%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 5,0 semanas (rango: 0,1-53,1).

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 2,7% (60/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 1,5% (34/2227) y 0,7% (16/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en un 0,4% (9/2227) y <0,1% (1/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de nefritis o insuficiencia renal de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 2,3 meses (rango: 0,0-18,2). La resolución se produjo en 35 pacientes (60%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1⁺-77,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de nefritis e insuficiencia renal fue 4,2% (19/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 1,1% (5/448), 0,9% (4/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,6 meses

(rango: 0,5-14,7). La resolución se produjo en 17 pacientes (89,5%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 1,9 semanas (rango: 0,4-42,6⁺).

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 8,5% (190/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 3,8% (84/2227) y 7% (104/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en $\leq 0,1\%$ (2/2227) de los pacientes. Se notificaron hipofisitis (1 caso de Grado 1, 1 caso de Grado 2, 3 casos de Grado 3, y 1 caso de Grado 4), hipopituitarismo (4 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (1 caso de Grado 1, 5 casos de Grado 2 y 5 casos de Grado 3), diabetes mellitus (1 caso de Grado 2) y cetoacidosis diabética (2 casos de Grado 3). No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 2,8 meses (rango: 0,0-14,0). La resolución se produjo en 96 pacientes (46%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 42,1 semanas (rango: 0,4-96,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de trastornos tiroideos fue 23,7% (106/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos tiroideos en 13,4% (60/448) y 1,6% (7/448) de los pacientes, respectivamente. Hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 se produjo en 6,0% (27/448) y 1,8% (8/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2 y Grado 3 en 1,1% (5/448), en cada caso e insuficiencia suprarrenal de Grado 4 en 0,2% (1/448) de los pacientes. Se notificaron casos de diabetes mellitus de Grado 1 y Grado 2 y cetoacidosis diabética de Grado 4 en 0,2% (1/448) de los pacientes. No se notificaron endocrinopatías de Grado 5. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 1,5 meses (rango: 0,0-10,1). La resolución se produjo en 59 pacientes (45,0%). El tiempo hasta la resolución va de 0,4 hasta 74,4⁺ semanas.

Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción cutánea fue 25,6% (569/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 en un 19,9% (444/2227) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 7% (105/2227) y 0,9% (20/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-17,2). La resolución se produjo en 349 pacientes (62%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 16,1 semanas (rango: 0,1-113,7⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de erupción cutánea fue 63,4% (284/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 19,2% (86/448) y 7,4% (33/448) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,5 meses (rango: 0,0-9,7). La resolución se produjo en 192 pacientes (67,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,4 semanas (rango: 0,1-74,0⁺).

Raramente, se han observado casos de SSJ y NET, algunos de ellos mortales.

Reacciones a la perfusión

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 5,0% (111/2227), incluyendo 5 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 3,8% (17/448); todos los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,2% (10/448) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 3-5.

Complicaciones del TPH alogénico en Linfoma Hodgkin clásico

En 40 pacientes evaluados que habían tenido un TPH alogénico después de interrumpir nivolumab en monoterapia en los dos ensayos de LHc, se notificó EICH aguda Grado 3 ó 4 en 7/40 pacientes (17,5%). Se notificó EICH hiperaguda, definida como EICH aguda ocurrida dentro de los 14 días después de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos, en dos pacientes (5%). Se notificó síndrome febril que requirió esteroides, sin causa infecciosa identificada, en seis pacientes (15%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, de los que cinco pacientes respondieron a los esteroides. Un paciente tuvo enfermedad veno-oclusiva hepática, que murió de EICH y fallo multiorgánico. Seis de 40 pacientes (15%) murieron por complicaciones del TPH alogénico tras nivolumab. Los 40 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 2,9 meses después del TPH alogénico (rango: 0-22 meses).

Anomalías de laboratorio

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, el porcentaje de pacientes que experimentó un cambio desde el momento basal hasta una anomalía de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue el siguiente: 4,7% para anemia (todas de Grado 3), 0,6% para trombocitopenia, 9,5% para linfopenia, 0,9% para neutropenia, 1,7% para el aumento de la fosfatasa alcalina, 2,6% para el aumento de la AST, 2,2% para el aumento de la ALT, 0,9% para el aumento de la bilirrubina total, 0,6% para el aumento de la creatinina, 2,3% para el aumento de la amilasa,

6,5% para el aumento de la lipasa, 5,8% para hiponatremia, 1,8% para hiperpotasemia, 1,4% para hipopotasemia, 1,3% para hipercalcemia, 0,7% para hipermagnesemia, 0,5% para hipomagnesemia, 0,6% para hipocalcemia, 1,0% para leucopenia y 0,1% para hipernatremia.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue la siguiente: 2,8% para anemia (todas de Grado 3), 1,2% para trombocitopenia, 0,5% para leucopenia, 6,4% para linfopenia, 0,7% para neutropenia, 4,1% para elevación de la fosfatasa alcalina, 11,9% para elevaciones de la AST, 14,6% para elevaciones de la ALT, 0,9% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,4% para elevaciones de la creatinina, 8,5% para elevaciones de la amilasa, 18,2% para elevaciones de la lipasa, 1,3% para hipocalcemia, 0,3% para cada una de hipercalcemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia e hipernatremia, 4,5% para hipopotasemia y 9,2% para hiponatremia.

Inmunogenicidad

De los 2.022 pacientes que se trataron con nivolumab 3 mg/kg, cada 2 semanas, en monoterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos-anti-medicamento, 231 pacientes (11,4%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-medicamento y quince pacientes (0,7%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

De los 394 pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 149 pacientes (37,8%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-nivolumab y 18 pacientes (4,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aunque el aclaramiento de nivolumab aumentó en un 25% cuando estaban presentes anticuerpos anti-nivolumab, la presencia de anticuerpos no se asoció a una pérdida de eficacia o alteración del perfil de toxicidad en presencia de anticuerpos anti-nivolumab de acuerdo a los análisis farmacocinéticos y de respuesta a la exposición de ambos, monoterapia y combinación.

Pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CPNM y CCECC de los pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población. Los datos de LHc de los pacientes de 65 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática o renal

En el ensayo de CPNM de histología no escamosa (CA209057), el perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal o hepática basales fue comparable al de la población general. Estos resultados deben ser interpretados con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra dentro de los subgrupos.

Pembrolizumab

Resumen del perfil de seguridad

En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia en los diferentes tumores (n= 2.227), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (30%), erupción cutánea (17%), prurito (12%), diarrea (12%) y náuseas (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2). En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 24 meses.

En los datos agrupados de nivolumab en combinación con ipilimumab en melanoma (n = 448), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción cutánea (51%), fatiga (43%), diarrea (42%), prurito (35%), náuseas (25%), pirexia (19%), disminución del apetito (15%), hipotiroidismo (15%), vómitos (14%), colitis (14%), dolor abdominal (13%), artralgia (11%), y cefalea (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2).

Entre los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el ensayo CA209067, en 151/313 (48%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 ó 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 37 (25%) experimentaron como mínimo una reacción adversa de Grado 3 ó 4 durante la fase de monoterapia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 2227) y de los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 448) se presentan en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro

de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

	Nivolumab en monoterapia	Nivolumab en combinación con ipilimumab
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior	neumonía ^a , infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	neumonía ^a , bronquitis	bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Raras	linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	neutropenia ^{a,b}	
Frecuentes		eosinofilia
Poco frecuentes	eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad ^c	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad
Poco frecuentes		sarcoidosis
Raras	reacción anafiláctica ^c	
No conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos	rechazo de trasplantes de órganos sólidos
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes		hipotiroidismo
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperglucemia ^c	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis, hiperglucemia ^c
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, tiroiditis,	cetoacidosis diabética, diabetes mellitus
Raras	diabetes mellitus, cetoacidosis diabética	

Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Muy frecuentes		disminución del apetito
Frecuentes	disminución del apetito	deshidratación
Poco frecuentes	deshidratación, acidosis metabólica	
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes		hepatitis ^C
Poco frecuentes	hepatitis ^C	
Raras	colestasis	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes		cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, cefalea, mareo	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneal, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^C
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^{a,c}	
Trastornos oculares		
Frecuentes		uveítis, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis, visión borrosa, ojo seco	
No conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h
Trastornos cardíacos		
Frecuentes		taquicardia
Poco frecuentes	taquicardia	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^d , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}
Raras	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^d , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	hipertensión	hipertensión
Raras	vasculitis	

Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , disnea ^a , tos	neumonitis ^{a,c} , embolismo pulmonar ^a , disnea, tos
Poco frecuentes	derrame pleural	derrame pleural
Raras	infiltración pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea, náuseas	colitis, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes	estomatitis, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad bucal	estomatitis, gastritis, estreñimiento, sequedad bucal
Poco frecuentes	colitis, pancreatitis	pancreatitis, perforación intestinal, duodenitis
Raras	gastritis, úlcera duodenal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción cutánea ^e , prurito	erupción cutánea ^e , prurito
Frecuentes	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
Poco frecuentes	eritema multiforme, psoriasis, rosácea, urticaria	psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes		artralgia
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^g , artralgia	dolor musculoesquelético ^g
Poco frecuentes	polimialgia reumática, artritis	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}
Raras	miopatía, miositis ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes		fallo renal ^{a,c}
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, fallo renal ^{a,c}	nefritis tubulointersticial

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	fatiga	fatiga, pirexia
Frecuentes	pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	edema (incluyendo edema periférico), dolor
Poco frecuentes	dolor, dolor torácico	dolor torácico
Exploraciones complementarias ^b		
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, hipocalcemia, elevación de la creatinina, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso

^a Los casos mortales se han notificado en ensayos finalizados o en curso.

^b Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio. Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio" a continuación.

^c Los casos potencialmente mortales se han notificado en ensayos finalizados o en curso.

^d La frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con trastornos cardíacos según el sistema de clasificación de órganos con independencia de la causalidad, fue más alta en el grupo de nivolumab que en el grupo de quimioterapia en la población con melanoma metastásico previamente tratada con CTLA4/Inhibidor BRAF. El porcentaje de las tasas de incidencia personas/años en exposición fue 9,3

% vs 0%; se notificaron acontecimientos adversos en un 4,9% de pacientes en el grupo de nivolumab vs 0% en el grupo de tratamiento elegido por el investigador. La frecuencia de acontecimientos adversos cardíacos fue más baja en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbacina en la población con melanoma metastásico sin tratamiento previo. Todos fueron considerados no relacionados con nivolumab por los investigadores excepto arritmia (fibrilación auricular, taquicardia, y arritmia ventricular).

^e Erupción cutánea es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa y penfigoide.

^f Notificado en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.

^g El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

^h Acontecimiento poscomercialización.

El perfil de seguridad global de nivolumab 3 mg/kg en los pacientes con carcinoma urotelial (n = 348) fue consistente con el establecido en los diferentes tumores para nivolumab en monoterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas se resolvieron en la mayoría de los casos. La interrupción permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia para colitis inmunorrelacionada (16% y 0,7% respectivamente), hepatitis inmunorrelacionada (9% y 1,1%) y endocrinopatías inmunorrelacionadas (2,5% y 0,1%). Entre los pacientes que experimentaron un acontecimiento, requirieron en mayor proporción dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente) los pacientes que recibieron el régimen de la combinación, que los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia para el manejo de la colitis inmunorrelacionada (47% y 13% respectivamente) y hepatitis inmunorrelacionada (46% y 19%).

Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue 3,0% (67/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 0,7% (16/2227) y 1,5% (34/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 0,7% (16/2227) y <0,1% (1/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 3,3 meses (rango: 0,0-19,6). La resolución se produjo en 52 pacientes (78%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,6 semanas (rango: 0,1⁺-53,1⁺); ⁺ indica una observación censurada.

En los estudios de carcinoma urotelial, se notificaron 2 casos de neumonitis Grado 5 en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de neumonitis incluyendo infiltración pulmonar, fue 7,4% (33/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 4,5% (20/448); 1,1% (5/448); y 0,2% (1/448) de pacientes, respectivamente. Una de las neumonitis de Grado 3 empeoró durante 11 días con desenlace mortal. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 2,3 meses (rango: 0,7-6,7). La resolución se produjo en 29 pacientes (87,9%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 6,1 semanas (rango: 0,3-46,9⁺).

Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 12,6% (280/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 8,6% (191/2227) y 2,7% (61/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 en 1,43% (28/2227) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-20,9). La resolución se produjo en 247 pacientes (89%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,9 semanas (rango: 0,1-88,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de diarrea o colitis fue 45,5% (204/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 13,2% (59/448), 15,4% (69/448), y 0,4% (2/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,1 meses (rango: 0,0-10,4). La resolución se produjo en 184 pacientes (90,6%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 3,0 semanas (rango: 0,1-78,7⁺).

Hepatitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de anormalidades en las pruebas de función hepática fue 6,4% (142/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 3,5% (77/2227) y 1,2% (26/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 1,4% (31/2227) y 0,4% (8/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,9 meses (rango: 0,0-18,7).

La resolución se produjo en 106 pacientes (75%) con una mediana del tiempo hasta la resolución de 5,1 semanas (rango: 0,1-82,6⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de anormalidades en las pruebas de función hepática fue 27,9% (125/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 6,3% (28/448), 15,0% (67/448) y 1,8% (8/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,4 meses (rango: 0,0-11,0). La resolución se produjo en 116 pacientes (92,8%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 5,0 semanas (rango: 0,1-53,1).

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 2,7% (60/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 1,5% (34/2227) y 0,7% (16/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de



Grado 3 y 4 en un 0,4% (9/2227) y <0,1% (1/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de nefritis o insuficiencia renal de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 2,3 meses (rango: 0,0-18,2). La resolución se produjo en 35 pacientes (60%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1⁺-77,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de nefritis e insuficiencia renal fue 4,2% (19/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 1,1% (5/448), 0,9% (4/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,6 meses (rango: 0,5-14,7). La resolución se produjo en 17 pacientes (89,5%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 1,9 semanas (rango: 0,4-42,6⁺).

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 8,5% (190/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 3,8% (84/2227) y 7% (104/2227) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en ≤ 0,1% (2/2227) de los pacientes. Se notificaron hipofisitis (1 caso de Grado 1, 1 caso de Grado 2, 3 casos de Grado 3, y 1 caso de Grado 4), hipopituitarismo (4 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (1 caso de Grado 1, 5 casos de Grado 2 y 5 casos de Grado 3), diabetes mellitus (1 caso de Grado 2) y cetoacidosis diabética (2 casos de Grado 3). No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 2,8 meses (rango: 0,0-14,0). La resolución se produjo en 96 pacientes (46%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 42,1 semanas (rango: 0,4-96,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de trastornos tiroideos fue 23,7% (106/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos tiroideos en 13,4% (60/448) y 1,6% (7/448) de los pacientes, respectivamente. Hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 se produjo en 6,0% (27/448) y 1,8% (8/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2 y Grado 3 en 1,1% (5/448), en cada caso e insuficiencia suprarrenal de Grado 4 en 0,2% (1/448) de los pacientes. Se notificaron casos de diabetes mellitus de Grado 1 y Grado 2 y cetoacidosis diabética de Grado 4 en 0,2% (1/448) de los pacientes. No se notificaron endocrinopatías de Grado 5. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 1,5 meses (rango: 0,0-10,1). La resolución se produjo en 59 pacientes (45,0%). El tiempo hasta la resolución va de 0,4 hasta 74,4⁺ semanas.

Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción cutánea fue 25,6% (569/2227). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 en un 19,9% (444/2227) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 7% (105/2227) y 0,9% (20/2227) de los pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-17,2). La resolución se produjo en 349 pacientes (62%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 16,1 semanas (rango: 0,1-113,7⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de erupción cutánea fue 63,4% (284/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 19,2% (86/448) y 7,4% (33/448) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,5 meses (rango: 0,0-9,7). La resolución se produjo en 192 pacientes (67,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,4 semanas (rango: 0,1-74,0⁺).

Raramente, se han observado casos de SSJ y NET, algunos de ellos mortales.

Reacciones a la perfusión

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 5,0% (111/2227), incluyendo 5 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 3,8% (17/448); todos los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,2% (10/448) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 3-5.

Complicaciones del TPH alogénico en Linfoma Hodgkin clásico

En 40 pacientes evaluados que habían tenido un TPH alogénico después de interrumpir nivolumab en monoterapia en los dos ensayos de LHc, se notificó EICH aguda Grado 3 ó 4 en 7/40 pacientes (17,5%). Se notificó EICH hiperaguda, definida como EICH aguda ocurrida dentro de los 14 días después de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos, en dos pacientes (5%). Se notificó síndrome febril que requirió esteroides, sin causa infecciosa identificada, en seis pacientes (15%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, de los que cinco pacientes respondieron a los esteroides. Un paciente tuvo enfermedad veno-oclusiva hepática, que murió de EICH y fallo multiorgánico. Seis de 40 pacientes (15%) murieron por complicaciones del TPH alogénico tras nivolumab. Los 40 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 2,9 meses después del TPH alogénico (rango: 0-22 meses).

Anomalías de laboratorio

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, el porcentaje de pacientes que experimentó un cambio desde el momento basal hasta una anomalía de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue el siguiente: 4,7% para anemia (todas de Grado 3), 0,6% para trombocitopenia, 9,5% para linfopenia, 0,9% para neutropenia, 1,7% para el aumento de la fosfatasa alcalina, 2,6% para el aumento de la AST, 2,2% para el aumento de la ALT, 0,9% para el aumento de la bilirrubina total, 0,6% para el aumento de la creatinina, 2,3% para el aumento de la amilasa, 6,5% para el aumento de la lipasa, 5,8% para hiponatremia, 1,8% para hiperpotasemia, 1,4% para hipopotasemia, 1,3% para hipercalcemia, 0,7% para hipermagnesemia, 0,5% para hipomagnesemia, 0,6% para hipocalcemia, 1,0% para leucopenia y 0,1% para hipernatremia.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue la siguiente: 2,8% para anemia (todas de Grado 3), 1,2% para trombocitopenia, 0,5% para leucopenia, 6,4% para linfopenia, 0,7% para neutropenia, 4,1% para elevación de la fosfatasa alcalina, 11,9% para elevaciones de la AST, 14,6% para elevaciones de la ALT, 0,9% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,4% para elevaciones de la creatinina, 8,5% para elevaciones de la amilasa, 18,2% para elevaciones de la lipasa, 1,3% para hipocalcemia, 0,3% para cada una de hipercalcemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia e hipernatremia, 4,5% para hipopotasemia y 9,2% para hiponatremia.

Inmunogenicidad

De los 2.022 pacientes que se trataron con nivolumab 3 mg/kg, cada 2 semanas, en monoterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos-anti-medicamento, 231 pacientes (11,4%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-medicamento y quince pacientes (0,7%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

De los 394 pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 149 pacientes (37,8%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-nivolumab y 18 pacientes (4,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aunque el aclaramiento de nivolumab aumentó en un 25% cuando estaban presentes anticuerpos anti-nivolumab, la presencia de anticuerpos no se asoció a una pérdida de eficacia o alteración del perfil de toxicidad en presencia de anticuerpos anti-nivolumab de acuerdo a los análisis farmacocinéticos y de respuesta a la exposición de ambos, monoterapia y combinación.

Pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CPNM y CCECC de los pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población. Los datos de LHc de los pacientes de 65 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática o renal

En el ensayo de CPNM de histología no escamosa (CA209057), el perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal o hepática basales fue comparable al de la población general. Estos resultados deben ser interpretados con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra dentro de los subgrupos.

