



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 025-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL
TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DEL CÁNCER DE PULMÓN DE
CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC), METASTÁSICO Y PROGRESIVO
A QUIMIOTERAPIA BASADO EN PLATINO**

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

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

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), metastásico y progresivo

a quimioterapia basado en platino. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 025–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| AHRQ | The Agency for Healthcare Research and Quality |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| DMC | Data Monitoring Committee (Comité de monitoreo de la información) |
| EA | Eventos adversos |
| ETS | Evaluación de Tecnología Sanitaria |
| FDA | (US) Food and Drug Administration |
| GPC | Guía de Práctica Clínica |
| NICE | The National Institute for Health and Care Excellence |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú |
| RS | Revisión Sistemática |
| SG | Sobrevida Global |
| SLP | Sobrevida libre de progresión |
| CE | Comité Evaluador |
| NSCLC | Non Small Cell Lung Cancer |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| PD-L1 | Programmed death-ligand 1 |
| ALK | Anaplastic lymphoma kinase |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRO | Tasa de Respuesta Objetiva |
| AI | Análisis interino |
| EMA | European Medicines Agency |
| DMC | Data Monitoring Committee |

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 5 |
| II. INTRODUCCIÓN | 7 |
| A. ANTECEDENTES | 7 |
| B. ASPECTOS GENERALES | 8 |
| C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS | 8 |
| III. METODOLOGIA | 10 |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA | 10 |
| B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA | 10 |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD | 10 |
| IV. RESULTADOS | 11 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA | 12 |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA | 12 |
| i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA | 12 |
| ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA | 14 |
| iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS | 16 |
| V. DISCUSIÓN | 21 |
| VI. CONCLUSIONES | 27 |
| VII. RECOMENDACIONES | 29 |
| VIII. BIBLIOGRAFÍA | 30 |

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representa entre el 85%–90% de todos los casos de cáncer de pulmón. El pronóstico de los casos de NSCLC con metástasis es pobre con una mediana de supervivencia de 8–10 meses y una supervivencia a los 2 años menor al 10%–20%. El objetivo del tratamiento de los casos con enfermedad metastásica es mejorar su supervivencia y paliar los síntomas. El tratamiento estándar de primera línea es la quimioterapia a base de platino o terapia dirigida.
- El estudio KEYNOTE010 fue el único estudio aleatorizado, controlado, abierto, que incluyó varios tipos de diseños adaptativos, para comparar dos dosis de pembrolizumab (2 mg/kg y 10 mg/kg cada 3 semanas) con docetaxel, en pacientes con NSCLC PD-L1 positivos y que progresaron después de al menos un tratamiento de primera línea, incluyendo la quimioterapia en base a platino. Para cada uno de estos tipos de modelos adaptativos se han propuesto variadas estrategias estadísticas no convencionales.
- Existe preocupación de que si el valor de p y el intervalo de confianza del efecto del tratamiento obtenido después de las modificaciones realizadas al estudio es confiable y correcto. Es también de preocupación que el uso de métodos adaptativos en un ensayo clínico puede conducir a un estudio completamente diferente que no es capaz de responder la pregunta científica de investigación que el ensayo intentaba contestar. Además, la flexibilidad del diseño adaptativo permite cambiar las estrategias de pruebas estadísticas, sin embargo, debido a los múltiples cambios, la interpretación de los resultados es difícil, como para estimar el tamaño del efecto clínicamente significativo que está bajo estudio. Es posible también argumentar que las modificaciones del estudio ayudan a aumentar la probabilidad de encontrar resultados espurios.
- Los métodos de los diseños adaptativos aún están en evolución y no se dispone de guías homogéneas estándares. Diversos grupos académicos, agencias reguladoras de medicamentos y la industria farmacéutica han desarrollado documentos que sirven de guía para los estudios con diseño adaptativo. Sin embargo, no existe homogeneidad en las definiciones, contenidos, regulaciones específicas o recomendaciones que deben cumplir los estudios con este tipo de diseños. A pesar que existen múltiples estrategias de análisis propuestos que afirman no comprometer el error tipo I, en ninguno de estos documentos se endosa alguna estrategia estadística específica para los ensayos clínicos con diseños adaptativos y solo formulan requerimientos mínimos que los métodos necesitan satisfacer.

- El uso de los diseños adaptativos que se van modificando de acuerdo a la información que se va recogiendo del estudio en desarrollo tiene alto riesgo de introducir sesgos operacionales como el sesgo selectivo, o sesgos que resultan del método de evaluación, los abandonos prematuros, y la modificación del tratamiento. Estos sesgos se incrementan en estudios abiertos como el de KEYNOTE 010. En consecuencia, ya no es posible preservar la tasa general del error tipo I en el nivel de significancia pre-especificado. Adicionalmente, los valores de p finales ajustados pueden ser incorrectos y sus correspondientes intervalos de confianza del efecto del tratamiento pueden no ser confiables. Por lo tanto, los resultados del estudio KEYNOTE 010 están rodeados de gran incertidumbre y se requiere de más estudios con metodología más robusta como el doble ciego, estableciendo criterios y planes de análisis predefinidos para evitar desviaciones del estudio, y que ayudaran a verificar los efectos sugeridos por el estudio KEYNOTE 010.
- El estudio KEYNOTE 010 ha incluido varios tipos de diseños adaptativos, que significa que realizó cambios metodológicos del estudio en función a la revisión de datos agregados interinos, estas modificaciones tienen alto riesgo de inflar el error tipo I. A pesar de que se afirma que se realizan ajustes, el mismo procedimiento de realizar cambios en un estudio abierto incrementa también los sesgos que comprometen la validez interna del estudio. El único estudio KEYNOTE 010 que comparó pembrolizumab con docetaxel, no ha ayudado a dilucidar cuál es la dosis mínima efectiva de pembrolizumab, ni la menos toxica. tampoco constituye evidencia robusta de que PD-L1 sea un biomarcador predictivo. Tras múltiples comparaciones, el estudio KEYNOTE 010 sugiere que pembrolizumab ofrece una modesta ganancia de 1.9 meses en la SG respecto a docetaxel, sin embargo, este efecto no se correlaciona con una ganancia también en la SLP. Consecuentemente, la calidad de la evidencia sobre pembrolizumab respecto a docetaxel es muy baja, significando que estudios con metodologías convencionales tienen alta probabilidad de cambiar los resultados presentados por el estudio KEYNOTE 010.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático.

II. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), metastásico y progresivo a quimioterapia basado en platinos o agentes anti EGFR, con expresión positiva a PDL-1. Así, el médico oncólogo Cesar A. Torres Mattos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

| | |
|----------|---|
| P | Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio clínico IV, con expresión positiva de PDL-1 (al menos 1%), que han progresado a por lo menos uno o dos ciclos de quimioterapia basada en platino o tratamiento específico anti EGFR o ALK, si estos fueran positivos, ECOG 0-1 poco sintomático y adecuada función hepática y renal. |
| I | Pembrolizumab 2mg/kg/3 semanas |
| C | Docetaxel |
| O | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva |

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, miembro del Grupo de Expertos del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

| | |
|----------|--|
| P | Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático |
| I | Pembrolizumab |
| C | Docetaxel |
| O | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Sobrevida libre de progresión |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• Tasa de respuesta objetiva• Eventos adversos |
|--|---|

2. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representa entre el 85%–90% de todos los casos de cáncer de pulmón, mientras que el cáncer de células pequeñas (SCLC) ha ido en disminución en las dos últimas décadas (Jemal et al 2011). En el NSCLC se distinguen dos tipos histológicos principales, el carcinoma de células escamosas y no escamosas (incluye el tipo epidermoide y el adenocarcinoma). Aunque los casos de NSCLC están asociados con el tabaquismo, se pueden encontrar pacientes no fumadores con NSCLC.

Los pacientes con enfermedad resecable de NSCLC pueden ser tratados quirúrgicamente mediante seguida de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, aún a pesar de recibir este tratamiento, un alto porcentaje de pacientes, presentará recurrencia o progresión de enfermedad. El pronóstico de los pacientes con NSCLC avanzado es generalmente pobre, con una mediana de sobrevida de 8–10 meses y una sobrevida a los 2 años menor al 10%–20% (Fossella 2003 y Schiller 2002). El objetivo del tratamiento de los casos con enfermedad metastásica es mejorar su sobrevida y paliar los síntomas. El tratamiento estándar de primera línea para los casos de NSCLC con metástasis es la quimioterapia a base de platino o terapia dirigida.

El análisis molecular y la estratificación de los casos de cáncer está en aumento, lo que ha permitido la selección de tratamientos dirigidos. Las células tumorales del NSCLC producen unas proteínas denominadas PD-L1 y PD-L2 que interactúan con el receptor PD-1. Este receptor PD-1 (por *programmed death-1*) se localiza en las células T y funcionan como reguladores negativos de la actividad de las células T, para controlar la respuesta inmune. Los agentes anti- PDL1 se unen a estos receptores PD-1 impidiendo la unión de PD-L1 y PD-L2, favoreciendo así la activación de los linfocitos T. El efecto de este mecanismo de acción en desenlaces clínicos relevantes se está evaluando en varios tipos de cáncer, incluyendo el de NSCLC con tumores que expresan este tipo de proteínas.

3. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Pembrolizumab (Keytruda, Merck Sharp & Dohme) es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte pre-programada PD-1, bloqueando la unión de PD-L1 y PD-L2 al receptor y promoviendo así una respuesta inmune antitumoral.

La FDA ha autorizado la comercialización de pembrolizumab como tratamiento de casos localmente avanzados o metastásico de NSCLC en adultos y con tumores que expresen

PD-L1 y que hayan progresado a una primera línea de quimioterapia basada en platinos. Esta aprobación se hizo en base al estudio KEYNOTE 010, el cual será descrito en la sección de ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más comunes reportadas con pembrolizumab en al menos el 20% de los pacientes, fueron fatiga, prurito, diarrea, disminución el apetito, rash, disnea, estreñimiento y náuseas. Las reacciones adversas serias más comúnmente reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron neumonía, disnea, estado de confusión, vómitos, derrame pleural e insuficiencia respiratoria.

Según la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), Pembrolizumab (Keytruda) está disponible a un costo de S/. 15,800 por cada vial de 100 mg. Para una persona de peso aproximado de 60 kilos y una dosis de 2mg/Kg se requerían 720 mg por un curso de 6 ciclos, ascendiendo el costo total a S/. 113,750.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Collaboration, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

"second line treatment", "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MeSH], "docetaxel"
"pembrolizumab", "keytruda",

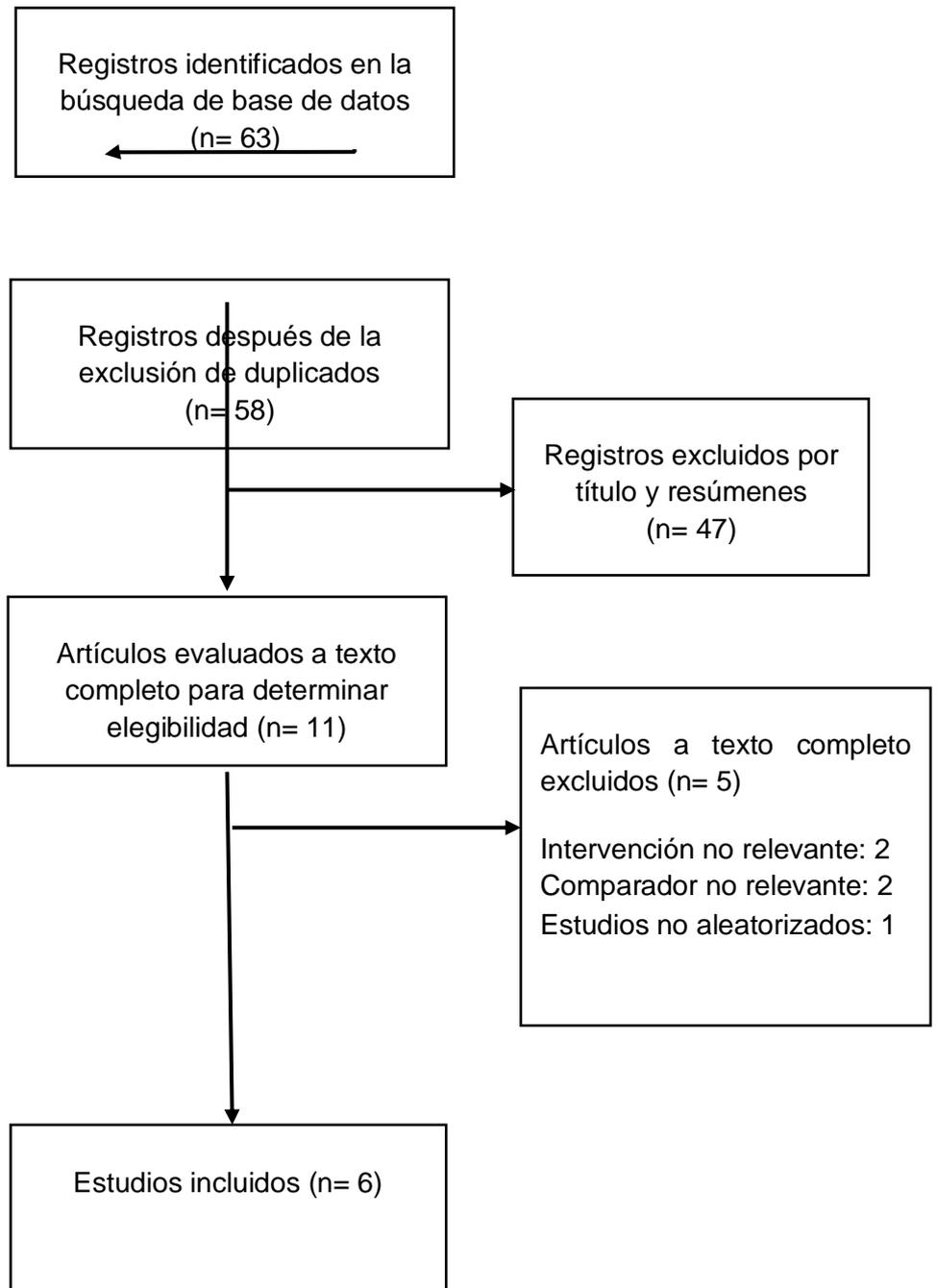
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a las preguntas PICO formuladas. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo

incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014- “Management of lung cancer” (SIGN 2014)

Para los pacientes con NSCLC con un nivel de funcionamiento ECOG ≤ 2 y que recurren después de un primer tratamiento sistémico, esta guía recomienda con el mayor grado de fuerza (nivel A), usar docetaxel, pemetrexed o erlotinib; por mejorar las tasas de sobrevida en comparación al mejor tratamiento de soporte.

El tratamiento de segunda línea con docetaxel mejoró el tiempo hasta la progresión, la sobrevida y la calidad de vida. Por otro lado, se redujeron los requerimientos de opioides y la pérdida de peso, con docetaxel comparado con el mejor tratamiento de soporte.

Comparado con el agente único de docetaxel, el tratamiento con pemetrexed resultó en desenlaces de eficacia clínicamente efectivos y similares, pero con significativamente menos efectos adversos en el tratamiento de segunda línea de pacientes con NSCLC predominantemente no escamoso.

La evidencia que apoya esta recomendación está considerada como evidencia de grado A, es decir, que está basada por lo menos en un meta-análisis, una revisión sistemática o un ensayo clínico de alta calidad, con muy bajo riesgo de sesgo y aplicable a la población de interés o está basado en un conjunto de evidencias que provienen en su mayoría de estudios conducidos de manera adecuada, con bajo riesgo de sesgo, que han demostrado consistencia y que son aplicables a la población a la cual se hace la recomendación.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) - 2015 “Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update” (ASCO 2015)

Esta guía recomienda fuertemente el uso de docetaxel, erlotinib o gefitinib para el tratamiento de segunda línea de todos los tipos histológicos de NSCLC.

Para los casos que presentan mutaciones EGFR y que recibieron tratamiento de primera línea con EGFR TKI, la guía recomienda usar una combinación de quimioterapia citotóxica en caso de no haber respondido a la primera línea, o de usar otro EGFR TKI o quimioterapia en caso de haber experimentado una respuesta inicial. Esta recomendación es débil y se formuló por consenso general. Cuando se realizó esta guía varios estudios relacionados con nuevos agentes terapéuticos se estaban desarrollando incluyendo los inhibidores de PD-1.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – “Non–Small Cell Lung Cancer, Version 6.2017” — May 12, 2017 (NCCN 2017)

Esta guía recomienda a pembrolizumab (categoría 1) como el tratamiento subsecuente preferido en pacientes con NSCLC metastásico de cualquier tipo histológico, con expresión de PD-L1 y que han progresado después de quimioterapia a base de platinos. La evidencia que sustenta esta recomendación proviene del estudio KEYNOTE-010.

Esta recomendación se graduó como categoría 1, que significa que los evaluadores consideraron que la evidencia era de alto nivel y que el consenso era uniforme para considerar que la intervención era apropiada. Sin embargo, no existe información suficiente en el documento publicado de esta guía, que facilite al lector conocer la metodología empleada por el panel. Aunque mencionan que la búsqueda de la literatura científica se realizó en una base de datos (PubMed), se desconoce cuáles fueron los métodos empleados para la realiza evaluar la calidad de la evidencia, el grado de confianza de los resultados, la importancia y magnitud de los efectos de daño y beneficio, el balance riesgo-beneficio; y, sobre todo, cuál es la correspondencia entre esta valoración del cuerpo de evidencia con las recomendaciones formuladas.

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 - "Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (ESMO 2016)

Esta guía señala que existen dos opciones comparables para el tratamiento de segunda línea y consisten en el pemetrexed (solo para NSCC) o docetaxel. Esta recomendación esta graduada como IB, que significa que los evaluadores de la guía consideraron que la evidencia era fuerte o moderada respecto a la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, pero con resultados provenientes de al menos un ensayo grande, aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica con bajo riesgo de sesgo.

Asimismo, recomienda el uso de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea de cualquier tipo histológico de NSCLC, con tumores que expresen PD-L1. Esta recomendación se basa en el estudio KEYNOTE 010 y está graduada como IA, que significa que los evaluadores de la guía consideraron que la evidencia era fuerte respecto a la eficacia con un beneficio clínico importante, con resultados provenientes de al menos un ensayo grande, aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica con bajo riesgo de sesgo.

Sin embargo, a pesar del grado alto de estas recomendaciones, esta guía no cuenta con una descripción detallada suficiente para entender como a partir de estudios con la misma calidad, se formulan recomendaciones con diferente grado de fuerza.

ii. **EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

NICE Pembrolizumab for treating PDL1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy-Technology appraisal guidance Published: 11 January 2017 (NICE 2017)

En esta ETS se recomienda pembrolizumab como una opción de tratamiento de pacientes adultos con NSCLC, enfermedad localmente avanzada o metastásica, con expresión positiva de PD-L1 y que han recibido previamente quimioterapia (y tratamiento dirigido si eran positivos al receptor EGFR o ALK), solamente si:

1. pembrolizumab es suspendido a los dos años de tratamiento ininterrumpido y no hay documentación de progresión de la enfermedad, y
2. la compañía fabricante de pembrolizumab aplica el descuento al precio del medicamento acordado de manera confidencial.

El comité evaluador de NICE consideró la ganancia en la SG de 10.5 meses para el grupo pembrolizumab comparado con 8.6 meses para el grupo de docetaxel en la población total del estudio KEYNOTE 010, concluyendo que en comparación a docetaxel, pembrolizumab ofrece una extensión de la vida de 1.9 meses en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico y con tumores que expresan PD-L1.

En la evaluación del costo efectividad, el comité evaluador de NICE discutió la duración de dos años sin progresión de la enfermedad en el modelo económico. Este supuesto

se basó en el protocolo del estudio KEYNOTE-010, el cual señalaba que el tratamiento se suspendería si la enfermedad progresaba, el paciente presentaba toxicidad inaceptable o completara un máximo de dos años o 35 dosis sin presentar progresión. Sin embargo, había incertidumbre respecto a la duración del tratamiento y se requería una nueva evaluación con los datos recogidos a los dos años del uso de pembrolizumab.

Aunque en el estudio KEYNOTE-010 se mencionó que no se permitía el cruce de pacientes, la compañía reportó que de los pacientes aleatorizados a docetaxel, el 12.5% (43 pacientes) recibió tratamiento con otros agentes anti-PD-1 o anti-PD-L1 después de la discontinuación del tratamiento asignado. Se discutieron dos métodos para ajustar el crossover en el análisis: el método de 2 fases y el del rank-preserving structural failure time (RPSFT). El ICER fue mayor para pembrolizumab comparado con docetaxel usando el método RPSFT. Se eligió el método de 2 fases debido a haber sido usado en evaluaciones de otras inmunoterapias y se justificó porque el método RPSFT no tiene una prueba para un efecto común del tratamiento.

El comité evaluador de NICE no sabía exactamente cuántos pacientes tuvieron evaluación radiológica para determinar una verdadera progresión de la enfermedad, ni cuál era la proporción de estas evaluaciones radiológicas que confirmaron la progresión de la enfermedad. Asimismo, el comité evaluador notó que en algunos casos se necesitaba semanas adicionales (como se describió en el protocolo de KEYNOTE-010) para distinguir entre una verdadera progresión y una pseudo progresión. Una pseudo-progresión se refiere cuando el tumor parece haber aumentado, pero luego responde al tratamiento. Según los expertos clínicos consultados, cerca de un 10% de los pacientes necesitarán evaluaciones radiológicas de TAC adicionales en la práctica clínica. La compañía fabricante de pembrolizumab no hizo el ajuste para la pseudo-progresión en sus estimados de los costos del tratamiento. La compañía manifestó que si los pacientes permanecían recibiendo tratamiento durante la pseudo-progresión, la información del tiempo en tratamiento lo reflejaría, y que la curva de la sobrevida libre de progresión parecía muy similar al tiempo de tratamiento de la curva. Sin embargo, el comité evaluador notó que después de la evaluación radiológica confirmatoria, algunos pacientes permanecieron en tratamiento después de la progresión de la enfermedad. No se aclaró si algunos pacientes que no necesitaban evaluación radiológica para confirmar una progresión verdadera, continuaron la terapia en el estado de progresión. El comité evaluador concluyó que aun existían algunas incertidumbres acerca de cuántos pacientes continuaron el tratamiento después de la progresión de la enfermedad y notó que estos tratamientos y los costos de administración no habían sido apropiadamente capturados en el análisis económico que la compañía fabricante presentó.

La compañía presentó evidencia de que las personas con NSCLC tienen una expectativa de vida menor a los 24 meses. Según el modelo de la compañía fabricante

que incluía los ajustes y se proyectaba en un tiempo más allá del observado, la ganancia con pembrolizumab estaba entre 21.2 y 22.8 meses, comparado con 10.4. Se acordó que existía una significativa incertidumbre en la ganancia de la SG y que el grado de beneficio presentado por la compañía era muy optimista. El comité consideró que era más razonable asumir que el beneficio probablemente exceda los 3 meses, concluyendo que pembrolizumab cumplía con los criterios de fin de la vida y podía ser considerado como un tratamiento que extiende la vida al final de la vida. Sin embargo, la ganancia de al menos 3 meses fue un supuesto que se incluyó en la ETS de NICE, ya que el estudio de diseño adaptativo KEYNOTE 010 mostró una ganancia de 1.9 meses con pembrolizumab respecto a docetaxel.

El cálculo del ICERs usando las suposiciones preferidas de la compañía varió entre £61,954 y £44,490 por QALY ganado, pero se concluyó que dentro de la incertidumbre y con la implementación de una regla de interrupción a los 2 años, la mayoría de los ICERs plausibles estaban por debajo del rango considerado como costo efectivo del uso de los recursos del NHS. El comité evaluador de NICE discutió si pembrolizumab era costo efectivo para el uso de los recursos considerando el ICER más plausible y la incertidumbre identificada. También se consideró que habría un mayor beneficio para NHS debido al descuento del precio del medicamento que se acordó y que se aplicaría a todas las indicaciones. Se concluyó por tanto recomendar pembrolizumab para su uso, pero con una regla de interrupción a los dos años, así como también se acordó que esta recomendación sería reevaluada dos años después de la publicación para tomar en cuenta mayor evidencia madura

iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Herbst et al 2016 – “Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial”

Este fue el único estudio aleatorizado, controlado, pero abierto que comparó dos dosis de pembrolizumab (2 mg/kg y 10 mg/kg cada 3 semanas) con docetaxel, en pacientes con NSCLC PD-L1 positivos y que progresaron después de al menos un tratamiento de primera línea, incluyendo la quimioterapia a base de platinos.

Este estudio se denominó ensayo controlado fase 2/3 multicéntrico en el reporte publicado, pero según el protocolo se trató de un estudio con diseño “adaptativo” (adaptive design), que significa que se trató de un estudio que fue modificando los procedimientos y estrategias estadísticas en función a la revisión de datos agregados interinos.

Según el reporte publicado, se incluyeron a pacientes adultos con progresión del tumor después de dos o más ciclos de quimioterapia con doblete basado en platino (dos drogas que incluye un platino), o con un inhibidor de la tirosina quinasa en aquellos pacientes con mutación EGFR. Los pacientes tenían predominantemente una puntuación del ECOG de 0-1 y el tumor debía ser positivo a la expresión de PD-L1 de al menos 1%. Los criterios de exclusión fueron historia de tratamientos con inhibidores PD-1 o docetaxel, presencia de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa que requería corticoides, enfermedad pulmonar intersticial o historia de neumonitis con requerimiento de corticoides (entre otros).

Se incluyeron cinco objetivos primarios, dos objetivos secundarios y nueve objetivos exploratorios. Los desenlaces principales fueron la SG y la SLP en la población total y en pacientes con una proporción de tumor con puntuación $\geq 50\%$ en la expresión de PD-L1. Los desenlaces secundarios fueron los eventos adversos, la tasa de respuesta y la duración de la respuesta objetiva. La justificación que ofrecieron los investigadores para los múltiples objetivos primarios fue el desconocimiento de varias variables relacionadas con el efecto del medicamento, en el momento en que se diseñó el estudio. Por ejemplo, se desconocía cual era la dosis más baja efectiva de pembrolizumab, así como si esa efectividad se traducía en mejora de la SLP o de la SG, y además se estaba validando cuál era la importancia de la tinción de PD-L1. Cuando se recurrió al protocolo del estudio para dilucidar las razones de por qué se eligieron las dosis de 2 y 10 mg/kg, la sección correspondiente había sido eliminada. Los investigadores mencionan más adelante que se retiró esa parte debido a que contenía información confidencial. Además, como parte de sus modificaciones, este estudio movió la SG y la SLP de ser objetivos secundarios a primarios. El estudio consideraría que alcanzaría su objetivo si al menos un brazo de pembrolizumab es superior a docetaxel en la SLP o en la SG, en cualquier análisis interino o el análisis final, en los pacientes con expresión fuertemente positiva de PD-L1 o en la población general.

Los pacientes fueron aleatorizados en tres brazos (1:1:1) mediante el uso de una voz interactiva central, a recibir dos diferentes dosis de pembrolizumab (2 y 10 mg/kg iv cada 3 semanas), o docetaxel (75 mg/kg iv cada 3 semanas). Inicialmente, se utilizaron dos variables para estratificar a los pacientes (puntuación del ECOG y la región geográfica). Pero, después de que se habían aleatorizado a 441 pacientes, se incluyó una tercera variable: la proporción del tumor que expresaba PD-L1, porque en ese momento se estableció el punto de corte que establecía dos grupos: a) fuertemente positivos ($\geq 50\%$ del tumor con expresión de PD-L1) y b) débilmente positivos (1-49% del tumor con expresión de PD-L1). El único ajuste que mencionan los investigadores que aplicaron para las múltiples comparaciones, fue el procedimiento de Hochberg.

Se planeó administrar el tratamiento por 24 meses, siendo suspendido si aparecía cualquiera de las siguientes situaciones: progresión de la enfermedad, aparición de efectos tóxicos intolerables, decisión del médico, retiro del paciente u otras razones. Los pacientes que progresaban según evaluación de los investigadores que no estaban cegados, podían permanecer recibiendo el tratamiento hasta que la confirmación fuera realizada 4-6 semanas después.

Según el protocolo del estudio, se especificaron dos análisis interinos realizados por un estadístico no enmascarado. El primer AI se realizaría después de que 120 pacientes con expresión fuertemente positiva de PD-L1 hubieran sido aleatorizados y tengan un mínimo de 3 meses de seguimiento. El objetivo de este análisis era parar el estudio o discontinuar un brazo de pembrolizumab si no había diferencia en la TRO global confirmada o no confirmada. Se pre especificaron algunas reglas para terminar el estudio en base a un valor $p > 0.2$ (dos colas) de la diferencia de las tasas de respuesta en cualquier brazo de pembrolizumab con docetaxel. Asimismo, se describió una regla para discontinuar un brazo de pembrolizumab cuando se hallaba un valor de $p < 0.025$ de la diferencia de las TRO en la población fuertemente positiva a PD-L1, abandonando el brazo con la menor tasa de respuesta. Sin embargo, las reglas de decisión no eran vinculantes y estaban sujetas a modificación en base a información externa emergente. Además, en esta primera fase del estudio de la evaluación de la TRO, se tomaría en cuenta la evaluación que realizaron los investigadores (quienes sabían la asignación de los tratamientos), para informar las decisiones de modificar los procedimientos del estudio o estrategias de análisis estadísticos.

El segundo AI sería realizado después de que se observaran 175 eventos de progresión de enfermedad en la población fuertemente positiva a PD-L1 de los tres brazos (aproximadamente 123 eventos en un brazo de pembrolizumab y el brazo de docetaxel bajo la hipótesis alternativa). El objetivo de este segundo AI era demostrar la superioridad en términos de la SLP en la población fuertemente positiva a PD-L1 con un nivel de significancia (alfa) de 0.25%. La determinación de la progresión estaría basada en la evaluación de un estadístico cegado.

En este segundo análisis interino si el valor de p para ambos brazos de pembrolizumab eran $< 0.25\%$ (0.0025), entonces ambos brazos eran superiores al de docetaxel en términos de la SLP (que se traduciría en una ganancia promedio de la SLP de > 2 meses respecto a docetaxel). Un resultado positivo en la SLP permitiría a los fabricantes registrar el medicamento para ser revisado por las agencias reguladoras de medicamentos. Si ambos brazos de pembrolizumab demuestran ser superiores en términos de la SLP en los pacientes fuertemente positivos a la expresión de PD-L1, entonces se evaluaría la SLP en la población general, usando el mismo nivel de significancia (alfa) y con el procedimiento Hochberg.

La SG sería evaluada en este segundo AI con un nivel de significancia (alfa) de 0.5%. Se observarían aproximadamente 120 muertes en la población fuertemente positiva de los tres brazos. Solo si ambos brazos de pembrolizumab demostraban ser superiores a docetaxel en términos de la SG en la población fuertemente positiva (usando el mismo nivel de significancia), se evaluaría en la población general aleatorizada y utilizando el mismo nivel de alfa.

El análisis final se planeó con 200 muertes en los tres grupos en pacientes con puntuación de \geq 50% en la proporción de tumor positivo a PD-L1. Los investigadores asumieron que la mitad de la muestra total de pacientes tendría una puntuación de \geq 50% en la proporción de tumor positivo a PD-L1, y que por eso, un beneficio en la SG en este grupo brindaría suficiente poder para mostrar un beneficio en todos los desenlaces primarios. El patrocinador tuvo un rol en el diseño, el análisis y la interpretación de los datos, y la escritura del reporte. Asimismo, el patrocinador fue quien mantuvo la base de datos del estudio.

Del total de 1475 pacientes que eran positivos a la expresión de PD-L1 al menos en el 1% de las células tumorales, se reclutaron a 1034 (70%), por cumplir los criterios de elegibilidad y fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento. Los pacientes fueron asignados a tres grupos: 345 a pembrolizumab 2 mg/kg, 346 a pembrolizumab 10 mg/kg, y 343 a docetaxel. Sin embargo, los investigadores no explicaron las razones de la exclusión de 441 pacientes (30%) con NSCLC y positivos a PD-L1.

Para el análisis final, realizado en septiembre del 2015, con una mediana de seguimiento de 13 meses (IQR 8.6–17.7), habían fallecido 521 pacientes (50%) de los cuales 204 (39%) tenían una proporción de \geq 50% positivo a la expresión de PD-L1. En la población total, el HR para pembrolizumab 2 mg/kg versus docetaxel fue 0.71 (IC 95% 0.58–0.88; $p=0.0008$) y el HR para pembrolizumab 10 mg/kg versus docetaxel fue 0.61 (0.49–0.75; $p<0.0001$). La mediana de la SG fue 10.4 meses (IC 95% 9.4–11.9) para pembrolizumab 2 mg/kg, 12.7 meses (10.0–17.3) para pembrolizumab 10 mg/kg y 8.5 meses (IC 95%, 7.5–9.8) para el grupo de docetaxel. En los pacientes con puntuación de \geq 50% en la proporción de tumor positivo a PD-L1, el HR de SG para pembrolizumab 2 mg/kg versus docetaxel fue 0.54 (IC 95% 0.38–0.77; $p=0.0002$), y para pembrolizumab 10 mg/kg versus docetaxel fue 0.50 (0.36–0.70; $p<0.0001$). La mediana de la SG fue 14.9 meses (IC 95% 10.4 -no alcanzado) para pembrolizumab 2 mg/kg, 17.3 meses (11.8–no alcanzado) para pembrolizumab 10 mg/kg, y 8.2 meses (6.4–10.7) para docetaxel. No se observaron diferencias en los dos grupos de pembrolizumab, en términos de la SG, en el subgrupo de pacientes con \geq 50% en la proporción de tumor positivo a PD-L1 (HR para 2 mg/kg vs 10 mg/kg 1.12, IC 95% 0.77–1.62), ni en la población total (HR: 1.17, IC 95% 0.94–1.45).

Considerando los intervalos de confianza de la mediana de la SG, se observa que pembrolizumab 2 mg/kg no ofrece una ganancia clara en prolongar la vida respecto al ofrecido por docetaxel en los pacientes con NSCLC y expresión positiva a PD-L1. La mediana de la SG fue 10.4 meses (IC 95% 9.4–11.9) para pembrolizumab 2 mg/kg y 8.5 meses (IC 95%, 7.5–9.8) para el grupo de docetaxel. Se observa que el margen superior con docetaxel se superpone con el margen inferior de pembrolizumab.

Respecto a la SLP, para la población total, esta no alcanzó el nivel de significancia pre especificada en la comparación de pembrolizumab 2 mg/kg y docetaxel (HR 0.88, IC 95% 0.74–1.05; p=0.07) o entre pembrolizumab 10 mg/kg y docetaxel (HR 0.79, 0.66–0.94; p=0.004). La mediana de la SLP fue de 3.9 meses (IC 95% 3.1–4.1) en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 4 meses (2.7–4.3) en el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg, y 4 meses (3.1–4.2) en el grupo de docetaxel. La SLP fue similar para ambas dosis de pembrolizumab en pacientes con proporción del tumor \leq 50% (HR 1.01, IC 95% 0.75–1.36) y en el total de la población el HR fue de 1.09, (IC 95% 0.92–1.30). En otras palabras, para la población por ITT, pembrolizumab no ofreció ningún beneficio en términos de la SLP respecto a docetaxel.

Efectos adversos

La media de la duración del tratamiento fue 3.5 meses (IQR 1.4–7.2) en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 3.5 meses (1.4–7.0) en el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg y 2.0 meses (0.8–3.6) en el grupo de docetaxel.

Los eventos adversos de grado 3–5 atribuibles al tratamiento ocurrieron en 43 (13%) de 339 pacientes en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 55 (16%) de 343 pacientes en el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg y 109 (35%) de 309 pacientes en el grupo de docetaxel. Fueron 15 (4%) de 339 pacientes, 17 (5%) de 343 pacientes, and 31 (10%) de 309 pacientes, respectivamente, descontinuaron el medicamento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento. Las muertes fueron atribuidas al medicamento en tres pacientes del grupo de pembrolizumab 2 mg/kg grupo, tres casos del grupo de pembrolizumab 10 mg/kg grupo, y cinco casos al grupo de docetaxel. Los eventos basados en su etiología probablemente inmune, más comunes fueron el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y neumonitis, los que ocurrieron en 69 (20%) de 339 pacientes en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg y 64 (19%) de 343 pacientes en el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg. Después de la discontinuación del tratamiento, 422 (<40%) pacientes recibieron tratamiento antineoplásico adicional.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible en la actualidad respecto al uso de pembrolizumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático. Así se identificaron cuatro guías de práctica clínica realizadas por SIGN (2014), ASCO (2015), ESMO (2016) y NCCN (2016), una ETS realizada por NICE (2017) y un ensayo adaptativo de fases II y III ininterrumpidos (estudio KEYNOTE 010) publicado por Herbst et al. (2016). Este estudio constituyó la única evidencia presentada por las más recientes guías (ESMO y NCCN), a diferencia de las guías de SIGN y ASCO que fueron publicadas antes de la publicación del estudio KEYNOTE 010. No obstante, las guías que aceptan la evidencia proveniente del estudio KEYNOTE 010 padecen de limitaciones metodológicas en su desarrollo.

Según las GPC consultadas, las GPCs de SIGN (2014), la de ASCO (2015) y la de ESMO (2016) recomiendan el uso de docetaxel como tratamiento de segunda línea para los pacientes con NSCLC y de todos los tipos histológicos. Por otro lado, las guías del NCCN (2016) y de ESMO (2016) recomiendan el uso de pembrolizumab en estos casos, en base a los resultados del estudio KEYNOTE 010. Sin embargo, en los documentos publicados de estas guías, no existe información suficiente que facilite al lector conocer cuáles son los métodos empleados para evaluar la calidad de la evidencia del estudio KEYNOTE 010, el grado de confianza de sus resultados, la importancia y magnitud de los efectos de daño y beneficio, el balance riesgo-beneficio; y, sobre todo, cuál es la correspondencia entre esta valoración de la evidencia con las recomendaciones formuladas.

La recomendación de uso de pembrolizumab de la ETS realizada por NICE está condicionada al descuento acordado de manera confidencial y a una duración máxima de 2 años. Esta ETS observó algunos procedimientos del estudio KEYNOTE 010, como la duración del tratamiento y la incertidumbre de cuantos pacientes continuaron el tratamiento después de la progresión de la enfermedad. Estos aspectos fueron importantes para los evaluadores de NICE por tener implicancia en el modelo económico. Asimismo, a pesar de que el estudio en el que se basó esta evaluación, mostró un beneficio de pembrolizumab de 1.9 meses en la SG en comparación a docetaxel, los evaluadores de NICE asumen que ese beneficio observado de 1.9 meses se extendería a 3 meses en base a una proyección. Es así como pembrolizumab pasa a ser considerado como un tratamiento de al final de la vida. NICE al clasificar pembrolizumab como un tratamiento de final de la vida aumenta las utilidades de este, haciendo que el modelo económico se incline a favor de pembrolizumab.

El estudio KEYNOTE fue un estudio adaptativo mixto, ya que ha incluido varios tipos de métodos adaptativos en uno solo. Se incluyeron el diseño adaptativo de fases II - III ininterrumpidos, el de enriquecimiento de la población y el análisis secuencial por grupos. Cada uno de estos tipos de métodos acarrearán ciertas limitaciones y desventajas que aumentan la incertidumbre de los resultados presentados y se describen a continuación.

Los diseños de estudios de fases II y III ininterrumpidos, incluyen en un único estudio dos objetivos distintos que son normalmente evaluados en ensayos separados de fase II y de fase III del desarrollo clínico. Estos diseños permiten que se evalúen varias dosis del medicamento, y en base a una tasa de respuesta objetiva del tumor predefinida, se selecciona la dosis que presentó el mayor beneficio, abandonando aquellas sin ninguno o escaso beneficio. El estudio continúa con el o los brazos prometedores, para los cuales se sigue reclutando a pacientes, con el fin de hacer comparaciones en términos de otros desenlaces primarios, como la SLP y la SG. En esta segunda fase, se realiza el análisis final con información recogida en la primera y segunda fase del estudio, para la estimación de la SLP y la SG con sus respectivos intervalos. Tal como lo expresa en la publicación de Herbst et al. 2016 del estudio KEYNOTE010, cuando se diseñó este estudio se desconocía cual era la dosis mínima efectiva de pembrolizumab, por ello, se incluyeron dos brazos activos de pembrolizumab (2 mg y 10 mg). Sin embargo, la inclusión de este método en el estudio KEYNOTE 010 no ha ayudado a dilucidar el tema, aceptando que las dosis de 2 mg y 10 mg de pembrolizumab tienen perfil de toxicidad similar, a pesar que una de las dosis es el quintuple de la otra. Los investigadores, tampoco han brindado las razones de por qué se eligieron las dosis de 2 y 10 mg/kg, la sección correspondiente había sido eliminada del protocolo. Además, se debe indicar que este método presenta otras limitaciones que incluyen el riesgo de un inadecuado modelamiento dosis-respuesta, un análisis final complejo que incluye evaluaciones cerradas (closed testing), la utilización de estimados de parámetros no convencionales y la falta de homogeneidad de la información proveniente de las dos fases (Bhatt et al. 2016).

El análisis secuencial grupal permite parar un estudio de manera prematura por aparente eficacia, futilidad, o daño en base a análisis interinos. Estas observaciones prematuras permiten a los investigadores alterar el tamaño de la muestra de manera abierta, es decir conociendo la asignación de los tratamientos en evaluación. Este tipo de método también admite alterar el número y el espaciamiento de los análisis interinos, lo cual conlleva a un control poco riguroso del desgaste del valor alfa. Por otro lado, la reestimación del tamaño de la muestra sufre la desventaja de utilizar los parámetros del estudio, los cuales son obtenidos en base a los datos interinos observados del mismo estudio en una muestra pequeña y son tomados como verdaderos. No es una buena práctica clínica ni metodológica empezar con una muestra pequeña y luego re-estimar

el tamaño muestral (es decir realizar un ajuste) durante el desarrollo del estudio ignorando la incertidumbre alrededor del estimado que proviene de una muestra pequeña.

El estudio KEYNOTE 010 realizó dos análisis interinos y uno final, en cada análisis se evaluaron tres hipótesis, tanto en la población general como en el subgrupo de pacientes denominados como fuertemente positivos a la expresión PD-L1, utilizando el procedimiento de Hochberg para el ajuste de múltiples comparaciones. Se consideraría que el estudio habría alcanzado su objetivo primario cuando al menos algún brazo de pembrolizumab fuera superior a docetaxel en cualquiera de los desenlaces de SLP o en la SG en el análisis interino o el análisis final y en el subgrupo (estrato) de pacientes fuertemente positivos a PD-L1. Entonces, el estudio KEYNOTE 010 proclamaría su eficacia realizando múltiples comparaciones con análisis interinos y solo le bastaría que una de ellas fuera significativa. Sin embargo, los análisis que se basan en análisis interinos utilizando información limitada y prematura, sobrestiman el tamaño del efecto, incluso si se aplican reglas de interrupción o ajuste. Esta sobreestimación del efecto del tratamiento ha sido sugerida mediante consideraciones teóricas (Pocock et al., 2005), simulaciones (Pocock et al., 1989) y evidencia empírica (Montori et al., 2005 y Bassler et al., 2010).

Por otro lado, el diseño de enriquecimiento de la población, que también incluyó el estudio KEYNOTE 010, es utilizado para verificar de manera prospectiva que un biomarcador es predictivo de una terapia dirigida. La idea básica de tales diseños es que todos los pacientes sean aleatorizados sin importar su estatus respecto a la presencia del biomarcador, y por medio de un análisis interino se identifique si los pacientes que son positivos al biomarcador se benefician con el agente dirigido de manera diferencial respecto a los que son negativos a este biomarcador. El estudio KEYNOTE 010 proclama ser el primer estudio que mostró la utilidad del PD-L1 como biomarcador. Sin embargo, el estudio KEYNOTE 010 no incluyó a pacientes PD-L1 negativos, significando con ello, que el efecto de la terapia dirigida de pembrolizumab en los pacientes PD-L1 no ha sido contrastado con aquellos que son negativos a PD-L1. Más aun, cuando se estaba desarrollando el estudio, se incluyó una categoría del nivel del biomarcador con un punto de corte desarrollado en el mismo momento que ya se estaba realizando el estudio. Estas limitaciones en el diseño del estudio impiden verificar si PD-L1 es un biomarcador, así como tampoco se puede determinar si se trata de un biomarcador predictivo, es decir que su presencia modifica el efecto del medicamento que se está evaluando.

También existe un riesgo importante de sesgo operacional en los estudios que utilizan métodos adaptativos (Chow 2008, FDA 2016, Elsässer 2014). La filtración de los resultados interinos puede alterar la conducta del investigador y conducir a un sesgo operacional. Incluso si no hay filtración de los resultados, el mero conocimiento de que

se ha agregado un cambio adaptativo (i.e. pasar a otra fase con diferente objetivo, continuación del estudio, una reestimación del tamaño de la muestra) puede hacer que los investigadores especulen sobre la eficacia del medicamento en evaluación, el cual puede potencialmente cambiar las características de los pacientes que se reclutan. Esto es más acentuado si en el estudio abierto KEYNOTE 010 se permitió que los pacientes reciban terapia concomitante, quedando la posibilidad de que la decisión respecto al tipo y dosis de tratamiento concomitante esté relacionada de manera sesgada con el hecho de que el paciente reciba docetaxel o pembrolizumab. Estas diferencias van a tener un impacto en el resultado, no por el efecto del medicamento en estudio, sino por el efecto no determinado de la terapia concomitante. En el estudio KEYNOTE 010 no se describe cuáles fueron estos tratamientos concomitantes recibidos y sus respectivas proporciones en los tres brazos.

Los riesgos de introducción de sesgos en el estudio KEYNOTE 010 se incrementan aún más si consideramos que siendo un estudio abierto, los análisis interinos en los que se basaron las adaptaciones de este estudio, los realizó un estadístico externo, pero que no estaba cegado al tratamiento que recibieron los pacientes. Igualmente, este estadístico no cegado tenía acceso a los datos del estudio en la población fuertemente positivos a PD-L1, subpoblación que los autores del estudio proclamaron que recibía el mayor beneficio con pembrolizumab. Además, los investigadores y parte del personal del patrocinador tampoco estaban cegados a los resultados de los análisis interinos, incrementando los sesgos operacionales, que conducen a desviaciones de los procedimientos planeados. A pesar de que en el protocolo se señala, que un estadístico informaría cuál fue la extensión en el que las personas involucradas en el desarrollo del estudio no estaban cegadas a los resultados de los análisis interinos; esta información no fue revelada en la publicación del estudio ni en sus anexos.

Las estrategias estadísticas utilizadas por los estudios que usan diseños adaptativos son variadas y la experiencia es aún limitada en su aplicación, así como en su estandarización. Diversos grupos académicos, agencias reguladoras de medicamentos y la industria farmacéutica han desarrollado talleres con el fin de hacer propuestas de guías para los estudios con diseño adaptativo. Sin embargo, no existe homogeneidad en las definiciones, contenidos, regulaciones específicas o recomendaciones que deben cumplir los estudios con este tipo de diseños, en los documentos generados por la EMA y el FDA. A pesar que existen múltiples estrategias de análisis propuestos que afirman no comprometer el error tipo I, en ninguno de estos documentos se endosa alguna estrategia estadística específica para los ensayos clínicos con diseños adaptativos y solo formulan requerimientos mínimos que los métodos necesitan satisfacer. Los métodos de los diseños adaptativos aún están en discusión y no se dispone de guías homogéneas estándares.

En su primera versión de guías, la FDA distinguía dos categorías de diseños adaptativos: los “bien entendidos” y los “menos entendidos”, para diferenciar las propiedades y validez de los métodos empleados (FDA 2010). En la versión más reciente (FDA 2016), la FDA señala que los análisis interinos no cegados tienen desventajas, se debe aceptar cierta incertidumbre debido a que depende de la información que se va acumulando y existe una posibilidad de sesgo operacional después de la decisión de continuar luego de un análisis interino ya que el personal del patrocinador, o un centro de investigación podría concluir que el tamaño del efecto no es suficientemente grande para parar el estudio. En este último documento de regulación de la FDA sigue afirmando que existen limitaciones aun no resueltas en este tipo de diseños (FDA 2016).

Es también de preocupación que el uso de métodos adaptativos en un ensayo clínico puede conducir a un estudio completamente diferente al inicialmente concebido y que no es capaz de responder la pregunta científica de investigación que el ensayo intentaba contestar. Cuantos más tipos de diseños adaptativos se incluyan en un estudio, como el estudio KEYNOTE010, que permiten incluir múltiples modificaciones y el uso de variadas pruebas estadísticas no convencionales ni estandarizadas, la interpretación de sus resultados resulta más difícil. Además, a pesar de que se hayan implementado estrategias de ajustes por múltiples comparaciones o análisis interinos, no se ha demostrado con evidencia empírica que las estimaciones de los estudios adaptativos sean similares a cuando se utilizan métodos metodológicos convencionales como ensayos con doble ciego, objetivos primarios, criterios de inclusión y cálculo del tamaño muestral predefinidos, y análisis final considerando el número total de participantes o de eventos calculados antes de la realización del estudio. En general, existe gran incertidumbre de los resultados derivados de estudios adaptativos

Existe experiencia limitada con los diseños adaptativos a diferencia de los ensayos clínicos con diseños convencionales, y existe preocupación que los fabricantes de medicamentos entreguen diseños pobremente concebidos que no controlan adecuadamente el error tipo I y tengan menor validez interna que los diseños convencionales. Los diseños de los estudios adaptativos se basan en un número de supuestos relacionados con los brazos experimentales y de control, para los cuales emplea muchas estrategias de evaluaciones estadísticas, sin existir un estándar entre ellas que hayan demostrado fehacientemente que limitan la inflación del error tipo I. Existe, por tanto, preocupación de que si el valor de p y el intervalo de confianza del efecto del tratamiento obtenido después de las modificaciones realizadas al estudio es confiable y correcto.

Debido a la escasa experiencia con el uso de los diseños adaptativos, para las cuales existen múltiples estrategias estadísticas con sus correspondientes ajustes y que pueden afectar la tasa del error tipo I, los investigadores deben exponer claramente las

razones de su adopción en vez de usar los métodos convencionales. El estudio KEYNOTE 010 no mencionó que se trataba de un estudio adaptativo mixto en la sección de métodos de su publicación, tampoco dio alguna justificación de por qué se eligió este método en vez de los métodos convencionales. Asimismo, algunos metodólogos refieren que, si se decide por un estudio adaptativo, se necesita de una demostración de la validez estadística de las estrategias empleadas, evaluar las características operacionales utilizadas en base a simulación, y un DMC con suficiente capacidad para atender los aspectos de seguridad y las reglas de decisiones interinas y las maneras para prevenir los sesgos operacionales.

Por lo tanto, al momento no hay evidencia consistente que permita sustentar de manera sólida que pembrolizumab tenga algún beneficio sobre docetaxel para los pacientes con en cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático.

VI. CONCLUSIONES

- El estudio KEYNOTE010 fue el único estudio aleatorizado, controlado, abierto y con varios tipos de diseños adaptativos, que comparó dos dosis de pembrolizumab (2 mg/kg y 10 mg/kg cada 3 semanas) con docetaxel, en pacientes con NSCLC PD-L1 positivos y que progresaron después de al menos un tratamiento de primera línea, incluyendo la quimioterapia a base de platinos.
- El uso de los diseños adaptativos que se van modificando de acuerdo a la información que se va recogiendo del estudio en desarrollo tiene alto riesgo de introducir sesgos operacionales como el sesgo selectivo, o sesgos que resultan del método de evaluación, los abandonos prematuros, y modificación del tratamiento. En consecuencia, ya no es posible preservar la tasa general del error tipo I en el nivel de significancia pre-especificado. Adicionalmente, los valores de p finales ajustados pueden ser incorrectos y sus correspondientes intervalos de confianza del efecto del tratamiento puede no ser confiables.
- Existe preocupación de que si el valor de p y el intervalo de confianza del efecto del tratamiento obtenido después de las modificaciones realizadas al estudio es confiable y correcto. Es también de preocupación que el uso de métodos adaptativos en un ensayo clínico puede conducir a un estudio completamente diferente que no es capaz de responder la pregunta científica de investigación que el ensayo intentaba contestar. Además, la flexibilidad del diseño adaptativo permite cambiar las estrategias de pruebas estadísticas, sin embargo, debido a los múltiples cambios, la interpretación de los resultados es difícil como para estimar el tamaño del efecto clínicamente significativo que está bajo estudio. Es posible también argumentar que las modificaciones del estudio ayudan a aumentar la probabilidad de éxito del estudio.
- Los métodos de los diseños adaptativos aún están en discusión y no se dispone de guías homogéneas estándares. Diversos grupos académicos, agencias reguladoras del medicamento y la industria farmacéutica han desarrollado documentos que sirven de guía para los estudios con diseño adaptativo. Sin embargo, no existe homogeneidad en las definiciones, contenidos, regulaciones específicas o recomendaciones que deben cumplir los estudios con este tipo de diseños. A pesar que existen múltiples estrategias de análisis propuestos que afirman no comprometer el error tipo I, en ninguno de estos documentos se endosa alguna estrategia estadística específica para los ensayos clínicos con diseños adaptativos y solo formulan requerimientos mínimos que los métodos necesitan satisfacer.

- El estudio KEYNOTE 010 ha incluido varios tipos de diseños adaptativos, que significa que realizó cambios metodológicos del estudio en función a la revisión de datos agregados interinos, estas modificaciones tienen alto riesgo de inflar el error tipo I. A pesar de que se afirma que se realizan ajustes, el mismo procedimiento de realizar cambios en un estudio abierto incrementa también los sesgos que comprometen la validez interna del estudio. El único estudio KEYNOTE 010 que comparó pembrolizumab con docetaxel, no ha ayudado a dilucidar cuál es la dosis mínima efectiva de pembrolizumab, ni la menos toxica. tampoco constituye evidencia robusta de que PD-L1 sea un biomarcador predictivo. Tras múltiples comparaciones, el estudio KEYNOTE 010 sugiere que pembrolizumab ofrece una modesta ganancia de 1.9 meses en la SG respecto a docetaxel, sin embargo, este efecto no se correlaciona con una ganancia también en la SLP. Consecuentemente, la calidad de la evidencia sobre pembrolizumab respecto a docetaxel es muy baja, significando que estudios con metodologías convencionales tienen alta probabilidad de cambiar los resultados presentados por el estudio KEYNOTE 010.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático.

VII. RECOMENDACIONES

En la mayoría de las guías consultadas, docetaxel sigue siendo recomendado como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico con progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino o anti EGFR, con expresión positiva de PDL-1, ECOG 0-1 y oligo sintomático. Este medicamento se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las disponibles en el mercado peruano pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N0 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010 Mar 24; 303(12):1180-7

Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2016. Jul 7;375(1):65-74.

Chow S-C, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008; 3:11.

DIGEMID. Observatorio de productos Farmacéuticos. Keytruda 100 mg/4ml. Disponible http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4315*3&total=1*1&con=100*mg/4*mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=KEYTRUDA*100*mg/4*mL*Inyectable.

Elsässer A, Regnstrom J, Vetter T, Koenig F, Hemmings RJ, Greco M, et al. Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency. *Trials*. 2014 Oct 2; 15:383

European Medicines Agency: Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005). London; 2006.

European Medicines Agency: Guideline on Data Monitoring Committees (EMA/CHMP/EWP/5872/03). London; 2005.

European Medicines Agency: Points to Consider on Multiplicity Issues in Clinical Trials (CPMP/EWP/908/99). London; 2002.

FDA. Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. July 2016. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidance documents/ucm446729.pdf>

Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase iii study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the tax 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3016–24.

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.

KEYNOTE 010 Protocol. Appendix: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. R.S. Herbst et al. Disponible en: <http://www.thelancet.com/cms/attachment/2069986231/2067835416/mmc1.pdf>

Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3488-515.

Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005; 294:2203e9.

National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non–Small Cell Lung Cancer, May 12, 2017

National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Pembrolizumab for treating PDL1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. January 2017. nice.org.uk/guidance/ta428

Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levrà MG; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5): v1-v27.

Pocock S and White I. Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* 1999; 353: 943–944.

Pocock SJ, Hughes MD. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation. *Control Clin Trials* 1989;10(4 Suppl): 209Se21S.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. on behalf of the Eastern Cooperative Oncology Group Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92–8

Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Management of lung cancer. A National Clinical Guideline, Feb 2014.

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. July 2016.

U.S. Food and Drug Administration: Guidance for Industry – Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (Draft Guidance). Rockville; 2010.