



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.º 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A SORAFENIB



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

Octubre, 2019



IETSI
EsSalud

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. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, irreseccable, con progresión de enfermedad a una línea de tratamiento con sorafenib. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS

CP	Child-Pugh
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EASL	European Association for the Study of the Liver
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HC	Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IgG4	Inmunoglobulina G4
MA	Meta-análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	Receptor de la proteína de muerte celular programada 1
PD-L1	Ligando 1 del receptor de la proteína de muerte celular programada
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A
SORAFENIB

TRO Tasa de respuesta objetiva
VHB Virus de la hepatitis B
VHC Virus de la hepatitis C



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	11
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB	12
III.	METODOLOGÍA.....	14
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	15
IV.	RESULTADOS	16
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
i.	Guías de práctica clínica	19
ii.	Evaluación de tecnologías sanitarias.....	23
iii.	Ensayos clínicos.....	25
V.	DISCUSIÓN.....	29
VI.	CONCLUSIONES	33
VII.	RECOMENDACIONES	35
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
IX.	MATERIA SUPLEMENTARIO	38



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El hepatocarcinoma (HC) es la principal forma de cáncer hepático primario. Alrededor del 80 % de pacientes con HC son diagnosticados en una etapa tardía de la enfermedad, en la cual no es posible realizar un procedimiento de trasplante hepático o resección quirúrgica curativa (i. e. irresecable). Asimismo, los pacientes con HC localmente avanzado y metastásico presentan un pronóstico desfavorable, con tasas de sobrevida global (SG) a los cinco años del 10 % y 3 %, respectivamente.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con sorafenib como tratamiento de primera línea para los pacientes con HC avanzado (i. e. localmente avanzado o metastásico) e irresecable. Luego de progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib, se utiliza la mejor terapia de soporte paliativo (MTSP). En este contexto, se ha solicitado la evaluación del uso de nivolumab como una alternativa a la MTSP, bajo la hipótesis que podría proporcionar un beneficio adicional en el tratamiento de los pacientes con HC avanzado e irresecable, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib.
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura, se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos, *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y *European Association for the Study of the Liver* (EASL) de Europa. En general, las tres GPC recomiendan nivolumab y la MTSP entre las opciones de tratamiento para la población de la pregunta PICO. Todas las GPC mencionadas basaron sus recomendaciones respecto a nivolumab en los resultados del ensayo de fase I/II CheckMate 040.
- Además, se identificó una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) de la *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCORD) de Canadá, la cual no aprueba nivolumab como tratamiento en pacientes con HC avanzado o metastásico que son intolerantes o que presentaron progresión a terapia con sorafenib. La ETS de la pCORD basó su recomendación en los resultados del ensayo CheckMate 040, la cual, según el comité evaluador de la pCORD, no mostró ningún beneficio en desenlaces de relevancia clínica para los pacientes (SG y calidad de vida) ni en el desenlace de SLP. Así, según el análisis económico llevado a cabo por el panel de la pCORD, nivolumab no resultó ser una intervención costo-efectiva, en comparación con la MTSP, para el sistema de salud canadiense.





- El ensayo CheckMate 040 (NCT01658878) es un ensayo de fase I/II de un solo brazo de tratamiento, de etiqueta abierta; pero, para efectos del presente dictamen sólo se evaluaron los resultados de la fase II. En dicha fase se estudió la eficacia y seguridad de nivolumab en 214 pacientes con HC avanzado o metastásico como tratamiento de primera línea (intolerantes o que se negaron a recibir sorafenib; 40 %) y segunda línea (luego de progresión a tratamiento con sorafenib; 60 %). En ese sentido, el ensayo CheckMate 040 representa evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, dado que sólo el 60 % de la población del estudio corresponde a la población de interés del presente dictamen (pacientes con HC avanzado e irreseccable, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib). Asimismo, este no presenta brazo comparador, por lo cual no se pudo evaluar los desenlaces de interés en comparación con la MTSP. Sin embargo, dicho estudio fue incluido por ser el estudio *pivotal* que usó la agencia *Food and Drug Administration* (FDA) para aprobar la comercialización de nivolumab en Estados Unidos como tratamiento de los pacientes con HC que hayan sido tratados previamente con sorafenib, en una modalidad de aprobación acelerada.



- La evidencia del ensayo CheckMate 040 fase I/II (de aproximadamente cuatro años de duración) muestra que los pacientes tratados con nivolumab presentaron una tasa de SG a los seis meses de 83 % y a los nueve meses de 74 %, y una mediana de SLP de cuatro meses. No se observaron cambios en la de calidad de vida desde el inicio hasta la semana 25 de tratamiento. Con respecto a los desenlaces relacionados a la seguridad, se reportaron eventos adversos (EA) de grado 3 y 4 relacionados al tratamiento en el 19 % de los pacientes y discontinuación del tratamiento a causa de EA en el 11 %. No se reportaron las tasas de EA totales ni serios. Estas tampoco se encontraron disponibles en la página web *clinicaltrials.gov*.



- Se debe recalcar que el ensayo CheckMate 040 es un estudio sin grupo control de fase I/II. Los estudios de fase I/II son estudios de fases preliminares, que sirven para generar hipótesis sobre la eficacia de un medicamento y para consolidar los datos de seguridad, los cuales luego deben ser confirmados en ensayos controlados aleatorizados (ECA) de fase III. Por lo que, los resultados del ensayo CheckMate 040 con respecto a eficacia y seguridad serían solo de carácter exploratorio los cuales permiten generar hipótesis para futuras investigaciones. Además, dado que el estudio CheckMate 040 no tuvo un grupo control de comparación, no es posible determinar la eficacia y seguridad comparativa de nivolumab con la MTSP, en la población de la pregunta PICO. Asimismo, los resultados observados en el grupo de nivolumab podrían estar influenciados por múltiples factores de confusión, como ser consecuencia de la evolución natural de la enfermedad o del efecto placebo, con lo cual no sería posible atribuir el efecto observado al uso de nivolumab.



- Respecto al uso de la MTSP en la población de la pregunta PICO, un ECA previo (ECA RESORCE) mostró que los pacientes con HC avanzado e irresecable con progresión de enfermedad a primera línea con sorafenib (una población similar a la población del ensayo CheckMate 040) que recibieron placebo asociado a la MTSP presentaron una mediana de SG de 7.8 meses. Además, los EA reportados en dicho ECA indicaron que nivolumab tendría un peor perfil de seguridad en el hipotético caso de tener como comparador a la MTSP, ya que presentaría una mayor tasa de EA severos (19 % vs. 8 %) y de discontinuación del tratamiento por EA (11 % vs. 4 %).



- En resumen, se tiene que nivolumab es un medicamento que aún se encuentra en fases tempranas de investigación, por lo que los resultados mostrados en el ensayo CheckMate 040 son preliminares, y deben ser corroborados en ECA de fase III. Además, en base a los resultados del ensayo CheckMate 040 (nivolumab) no es posible determinar un balance de riesgo beneficio favorable para nivolumab respecto a la MTSP para la población de la pregunta PICO. Esto debido a que, la evidencia disponible a la fecha no permite determinar algún beneficio neto con nivolumab en comparación con la MTSP, en relación a los desenlaces de relevancia clínica (SG y calidad de vida) en la población de interés del presente dictamen. Asimismo, existe una incertidumbre en relación a la seguridad de nivolumab en la población de interés del presente dictamen, ya que el estudio CheckMate 040 no reportó las tasas de EA totales y serios; mientras que una comparación indirecta entre nivolumab y la MTSP sugiere que nivolumab tendría un peor perfil de seguridad en la población de interés del presente dictamen.



- Por lo tanto, con la evidencia disponible en la actualidad, que muestra una incertidumbre en relación con el beneficio neto de nivolumab en comparación con la MTSP, y considerando el alto costo de nivolumab (S/ 323,585.28 de costo anual por paciente), no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para un sistema de salud público como EsSalud. Esto debido a que la inversión de recursos en nivolumab implicaría poner en riesgo la financiación de otros tratamientos disponibles en la institución que sí han demostrado un beneficio para la salud de los asegurados. Además, se debe tener en cuenta que EsSalud ofrece la MTSP para la población de interés de la pregunta PICO, la cual es recomendada en las GPC de organizaciones reconocidas a nivel internacional.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de nivolumab, en comparación con mejor terapia de soporte paliativo (MTSP), en el tratamiento de pacientes adultos con hepatocarcinoma (HC) avanzado, irresecable, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con sorafenib. Así, la Dra. Gabriela Ferrel Ramírez del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO presentada por la Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes adultos con carcinoma hepatocelular en estado avanzado no elegibles a resección curativa, que han progresado, rechazado, o no tolerado una primera línea de tratamiento con sorafenib. Puntaje Child-Pugh ≤ 6 , TGO y TGP ≤ 5 v LSN; bilirrubina ≤ 3 mg/dL.
I	Nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas hasta toxicidad inaceptable o por un tiempo máximo de 12 meses.
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tasa de respuesta objetiva 2. Tasa de control de enfermedad 3. Duración de la respuesta 4. Sobrevida global 5. Eventos Adversos Grado 3-4 (relacionados al tratamiento) 6. Calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con médico especialista en oncología y representantes del equipo técnico del IETSI-EsSalud. Esta reunión ayudó en la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de la paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente, para disminuir el riesgo de sesgo de selección de

estudios y publicaciones. Es de notar que para la elaboración de la pregunta PICO final, se priorizan los desenlaces finales clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente sobre desenlaces subrogados. En este sentido, para el caso específico de la presente evaluación, se priorizaron desenlaces finales como sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos, y se incluyó un desenlace subrogado, la sobrevida libre de progresión, como indicador de otros desenlaces subrogados correlacionados como es la tasa de respuesta objetiva, la tasa de control de enfermedad y la duración de respuesta, los cuales fueron propuestos por el médico solicitante originalmente. Como ha sido indicado por el IETSI previamente, para la evaluación de desenlaces subrogados, o también llamados intermedios, en diversos tipos de cáncer, especialmente para enfermedades avanzadas o metastásicas, se espera que, en general, cuenten con evidencia empírica que soporte su capacidad predictiva de desenlaces finales de relevancia clínica para el paciente, como lo son la sobrevida global y la calidad de vida. Aunque los desenlaces subrogados en cáncer son generalmente muy apreciados como metas en la práctica clínica de muchos especialistas en oncología, en la mayoría de casos el uso de la SLP y la TRO no cuentan con evidencia científica que acredite su capacidad predictiva de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, incluyendo calidad de vida y sobrevida global (Davis et al. 2017; Kim y Prasad 2015; Gyawali, Hey, y Kesselheim 2019).

En ese sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:


Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de hepatocarcinoma avanzado, irreseccable, con progresión de enfermedad durante el uso de sorafenib
I	Nivolumab
C	Mejor terapia de soporte paliativo
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global* 2. Sobrevida libre de progresión** 3. Calidad de vida 4. Eventos adversos

* Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta que el paciente fallece.


** Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o fallecimiento del paciente.

B. ASPECTOS GENERALES




Los aspectos generales del hepatocarcinoma (HC) se detallan a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. En breve, el HC es el tumor maligno del hígado más frecuente en el mundo, que afecta a más de medio millón de personas anualmente. El HC se ha convertido en la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La cirrosis, asociada principalmente a la hepatitis viral crónica y el abuso de alcohol, es el factor de riesgo predominante para el desarrollo de HC (Finkelmeier, Waidmann, & Trojan, 2018).

En general, al momento del diagnóstico, más del 80 % de pacientes con HC se presentan en estadios avanzados (localmente avanzado o metastásico) debido a la aparición tardía de síntomas. Asimismo, cerca del 90 % de pacientes con HC avanzado se presentan con cirrosis asociada. Así, el pronóstico de estos pacientes es muy desfavorable, ya que la tasa de supervivencia global (SG) a los cinco años para los pacientes con HC localmente avanzado y metastásico se ha reportado en 10 % y 3 %, respectivamente (Connell, Harding, & Abou-Alfa, 2016).



El tratamiento curativo del HC está disponible sólo para los pacientes que presentan tumores en estadios iniciales y consiste en procedimientos ablativos locales, resección quirúrgica, y trasplante hepático. Para los pacientes que no son tributarios de terapia curativa (i. e. irreseccable), es decir, para pacientes con HC avanzado (localmente avanzado o metastásico), el tratamiento de elección es el tratamiento sistémico con sorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa. Luego de progresión a sorafenib, los pacientes con HC avanzado presentan un pronóstico desfavorable.



En ese sentido, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con sorafenib como tratamiento de primera línea de pacientes con HC irreseccable o metastásico (IETSI-EsSalud, 2016). Para los pacientes con HC avanzado que progresan a tratamiento de primera línea con sorafenib, EsSalud ofrece la MTSP, de acuerdo con las recomendaciones de algunas de las guías de práctica clínica (Forner et al., 2016). Así, se solicitó al IETSI la evaluación de nivolumab, respecto a la MTSP, con el fin de valorar si nivolumab presenta un beneficio adicional en el tratamiento de los pacientes de la pregunta PICO

En tal sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de nivolumab, comparado con la MTSP, en los pacientes con HC avanzado e irreseccable, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo Inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y el PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, los cuáles están envueltos en el control de la respuesta inmunitaria contra las células tumorales. El acoplamiento del PD-1 con sus ligandos produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y reduce la secreción de citoquinas. Así, las células tumorales y otras células en el microambiente tumoral son capaces de producir los ligandos PD-L1 y PD-L2, y, en consecuencia, tienen la capacidad de inhibir la respuesta inmune antitumoral. Nivolumab, al bloquear el receptor PD-1, potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T (Shrimali et al. 2015).

En setiembre del 2017, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó nivolumab (OPDIVO, Compañía *Bristol-Myers Squibb*) para el tratamiento de pacientes con HC que hayan sido tratados previamente con sorafenib. Esta indicación se dio bajo un procedimiento de aprobación acelerada, basado en resultados preliminares de tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de respuesta mostrados en un ensayo clínico de fase I/II CheckMate 040 (FDA, Food and Drug Administration, 2018). Dicha aprobación quedó condicionada a la publicación de estudios controlados con resultados confirmatorios, los cuales, a la fecha, aún no se encuentran disponibles.

Por otro lado, la *European Medicines Agency* (EMA) no aprobó la indicación de nivolumab para los pacientes adultos con HC tratados previamente con sorafenib. Ello luego de evaluar que los resultados mostrados por la compañía en el estudio CheckMate 040 eran insuficientes para determinar algún beneficio con nivolumab en pacientes con HC. En ese sentido, la compañía farmacéutica retiró la aplicación de uso de nivolumab para la condición evaluada en todas las agencias europeas (EMA, 2018).

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con HC que han sido tratados previamente con sorafenib, con registro sanitario RSBE01028, vigente hasta noviembre del 2020, y bajo el nombre comercial Opdivo 10 mg/mL inyectable. La dosis recomendada de nivolumab para HC es de 240 mg cada dos semanas o 480 mg cada cuatro semanas.

Nivolumab se comercializa en viales de 40 mg/4 mL. No presenta contraindicaciones. Los eventos adversos (EA) se presentan en alrededor del 20 % de pacientes e incluyen: fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, náuseas, astenia, tos, disnea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, dolor de cabeza y dolor abdominal. No se han reportado interacciones con otros fármacos.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA AVANZADO, CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD A
SORAFENIB

El costo de adquisición de nivolumab es de aproximadamente S/ 2,247.12 por un vial de 4 mL (40 mg), de acuerdo al Sistema Informático SAP de EsSalud. Considerando el precio de adquisición de cada ampolla y la dosis de 480 mg mensuales para el tratamiento de un paciente adulto, se necesitaría en promedio 12 viales mensuales, por lo que el precio ascendería a S/ 26,965.44 por dosis mensual de tratamiento y a S/ 323,585.28 el costo anual por paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA


Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con respecto a la eficacia y seguridad de nivolumab, comparado con la mejor terapia de soporte paliativo, para el tratamiento de pacientes con HC avanzado e irresecable, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed, Cochrane Library, LILACs, en el metabuscador de medicina basada en evidencia TRIPDATABASE y en el sitio web www.clinicaltrials.gov. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - pan-Canadian Oncology Drug Review (pCORD - CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)* y el Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú, la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *American Cancer Society*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *Association for Cancer Physicians*, *Association of European Cancer Leagues*, *Cancer Australia*, *Cancer Council Australia*, *Canadian Cancer Society y Health Canada*. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH¹, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con


¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.




operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 07 de marzo del 2019. Cabe señalar, que hasta el 07 de noviembre del 2019 sólo se detectaron actualizaciones de dos de las guías de práctica clínica incluidas en el cuerpo de la evidencia.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



En general, tanto la búsqueda sistemática, así como la selección de los estudios, se llevaron a cabo por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega y por separado. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron, para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «*Refman RIS*», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros, y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.

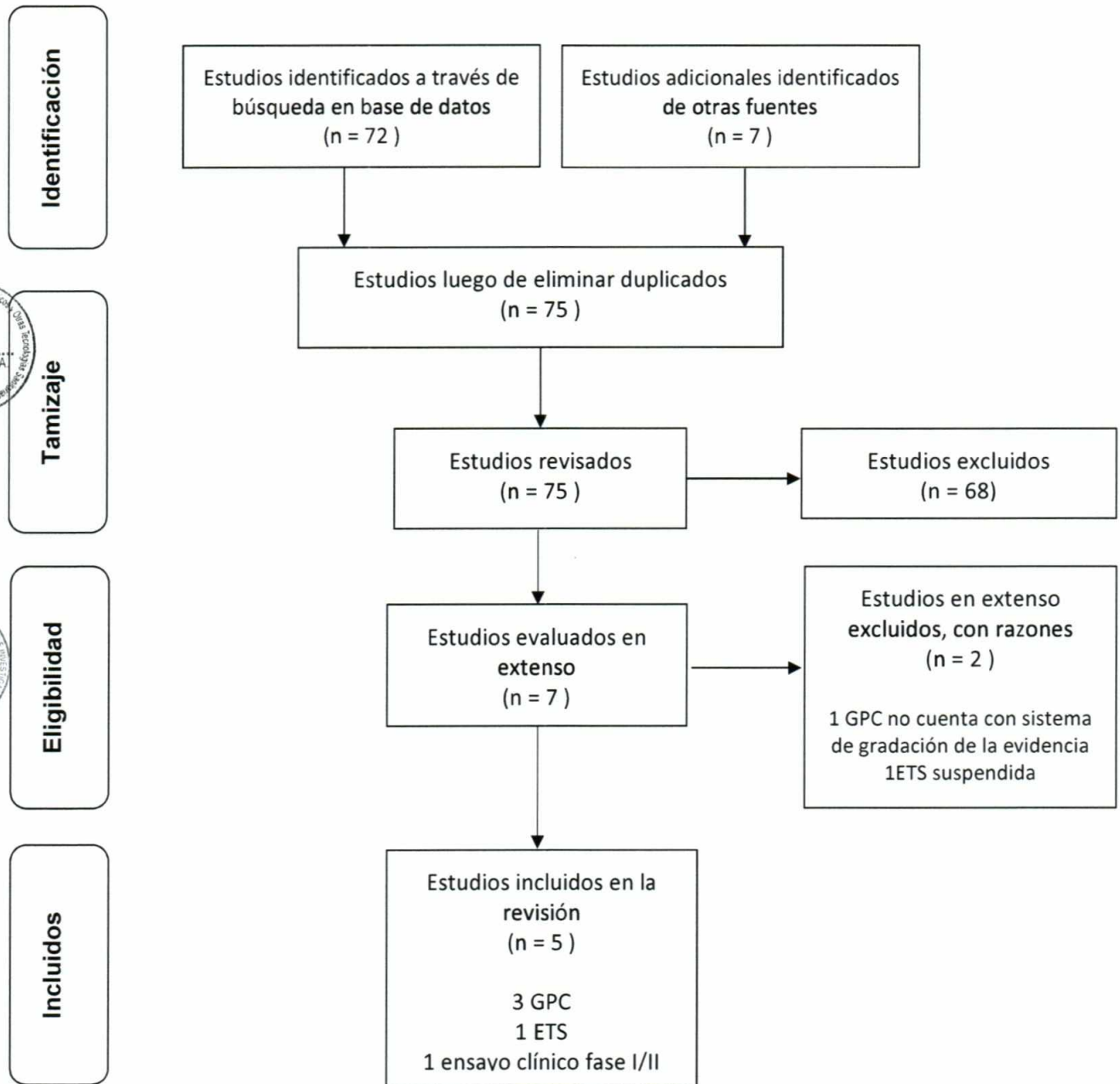


En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que tengan un sistema de gradación de la evidencia, que permitan responder a la pregunta PICO validada. La búsqueda estuvo limitada a las publicaciones dentro de los últimos dos años.

En vista que en la búsqueda sistemática no se obtuvo ningún ECA de fase III, se ampliaron los criterios de búsqueda para incluir a los ensayos clínicos de fase II que ayuden a responder a la pregunta PICO.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n: número; GPC: guías de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de nivolumab como tratamiento de pacientes con HC avanzado e irresecable, con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con sorafenib; comparado con la mejor terapia de soporte paliativo. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA, ECA fase III y ensayos clínicos de fase II).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatobiliary Cancers (Version 2.2019 – March 6, 2019)(NCCN, 2019).*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Vogel et al., 2018).*
- *European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma (Galle et al., 2018).*

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases (Marrero et al., 2018).*

Esta GPC no contó con un sistema de gradación de la evidencia para la sección de los pacientes adultos con HC avanzado e irresecable que presentan progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib. Los panelistas que elaboraron la GPC de la AASLD mencionaron de forma narrativa las alternativas terapéuticas que existen o que se vienen desarrollando. Ello no permite conocer cuáles son los niveles de evidencia o grados de recomendación de los tratamientos propuestos para la población de interés del presente dictamen.



Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Nivolumab (Opdivo) for adults patients with advanced (not amenable to curative therapy of local therapeutic measures) or metastatic hepatocellular carcinoma who are intolerant to or have progressed on sorafenib therapy (pCODR, 2018).*

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated advanced hepatocellular carcinoma [ID1141] (NICE, National Institute for Health and Care Excellence, 2019).*



La agencia NICE suspendió la elaboración de esta ETS tras el retiro de la solicitud de aprobación por parte de la empresa farmacéutica que manufactura nivolumab (*Bristol-Myers Squibb Pharma*). Ello, luego de que la EMA opinara que los datos que provenían del ensayo de fase I/II CheckMate 040 no eran suficientes para determinar un beneficio de nivolumab en los pacientes con HC con tratamiento previo. En consecuencia, la empresa farmacéutica retiró la solicitud de aprobación de nivolumab para esta condición en ambas agencias europeas (EMA, 2018).

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *El-Khoueiry et al., 2017 – “Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial” (El-Khoueiry et al., 2017) (NCT01658878).*

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatobiliary Cancers (Version 2.2019 – March 6, 2019)(NCCN, 2019)

Ésta es una GPC sobre el manejo de los pacientes adultos con cánceres hepatobiliares realizada por la NCCN en los Estados Unidos. La guía de la NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de la NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización www.nccn.org². Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto de los panelistas para determinar, finalmente, la categoría de recomendación de la NCCN³.

La GPC de la NCCN recomienda la terapia sistémica y la MTSP para los pacientes con HC irresecable que no son candidatos para trasplante hepático (ambos con categoría 2A), lo que incluye a nuestra población de interés. En cuanto a la terapia sistémica, la GPC de la NCCN recomienda nivolumab como tratamiento subsecuente luego de progresión a primera línea de tratamiento para los pacientes que presenten un Child-Pugh⁴ A o B7⁵ (categoría 2A) (la primera línea de tratamiento incluye sorafenib como tratamiento preferido [categoría 1]). Asimismo, la GPC de la NCCN recomienda otras tecnologías que no forman parte de la evaluación del presente dictamen como tratamientos de elección (categoría 1) para los pacientes con HC luego de progresión a primera línea de tratamiento (terapia subsecuente) que presentan Child-Pugh A⁶.

² <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx>

³ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.

⁴ El puntaje y clasificación de Child-Pugh (CP) es un sistema que define el grado de disfunción hepática, la cual puede ser leve, moderada y severa. Así, la clasificación de CP se utiliza para el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática y cirrosis. La clasificación de CP asigna un puntaje con base a las características clínicas como encefalopatía hepática y ascitis; y de laboratorio, tales como bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. De esta forma, un puntaje CP de 5 a 6 define un CP A o una DH leve, de 7 A 9 puntos define un CP B o DH moderada, y un puntaje mayor a 10 define un CP C o DH severa.

⁵ Puntaje CP 7.

⁶ Regorafenib, cabozantinib, inhibidores de la tirosina quinasa.

Estas recomendaciones se basaron en el ensayo CheckMate 040. Los panelistas de la GPC de la NCCN argumentaron que la segunda fase del ensayo CheckMate 040 (fase de expansión de la dosis) mostró que los pacientes presentaron una TRO del 20 %, un control de la enfermedad del 64 %, y una SG a los nueve meses del 74 %.

Es decir, la GPC de la NCCN recomienda el uso de la MTSP y nivolumab con el mismo nivel de evidencia y grado de recomendación en la población de la pregunta PICO. En el caso de nivolumab, la recomendación se limita para pacientes con función hepática preservada (i. e. Child-Pugh A o B7).


Dentro de las limitaciones de la GPC de la NCCN, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia y formular las recomendaciones. Específicamente, llama la atención que el panel de la NCCN haya incluido un ensayo de fase I/II de baja calidad como fuente de evidencia para realizar sus recomendaciones, sin presentar un análisis crítico al respecto. Además, es importante indicar que algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Bristol-Myers Squibb*, empresa que manufactura nivolumab.

European Society for Medical Oncology (ESMO). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Vogel et al., 2018)


La GPC para el manejo del carcinoma hepatocelular (o HC) de la ESMO se desarrolló de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponibles en la página web www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology. Esta guía utilizó el sistema de graduación de la *Infectious Diseases Society of America*⁷ para clasificar el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones.

Según la GPC de la ESMO, el tratamiento de elección de los pacientes con HC avanzado que progresaron a sorafenib, que presentan una buena función hepática y un estado de


⁷ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos. Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.



funcionalidad preservada (ECOG 0 – 1)⁸, es un medicamento que no forma parte de la evaluación del presente dictamen (I, A)⁹. En aquellos pacientes que no son candidatos a recibirlo (i. e. función hepática terminal, mal estado de desempeño o ECOG 3 – 4), la GPC de la ESMO recomienda la MTSP (no indica nivel de evidencia ni grado de recomendación), la cual incluye manejo del dolor, nutrición y apoyo psicológico. Respecto a nivolumab, la GPC de la ESMO indica que éste medicamento puede ser considerado en el caso de pacientes que son intolerantes o que progresaron a los inhibidores de tirosina quinasa (e. g. sorafenib) (III, B), dependiendo de la aprobación por la EMA para esta indicación.



El panel de la ESMO basó sus recomendaciones, respecto a nivolumab, en el estudio CheckMate 040, el cual fue incluido como evidencia en el presente dictamen. Ellos argumentaron que dicho estudio mostró una TRO de 20 %, una sobrevida libre de progresión (SLP) de cuatro meses, y una SG a los nueve meses de 74 %. Asimismo, el panel indicó que, en aquellos pacientes con buena función hepática y un estado de funcionalidad preservada, no ocurrieron muertes relacionadas al tratamiento, y hubo un aumento de la alanina aminotransferasa (una enzima hepática, la cual es un marcador de daño celular del hígado) de grado 3 y 4 en un 4 % y 2 %, respectivamente. Además, los EA reportados con más frecuencia fueron: fatiga (23 %), prurito (21 %) y exantema (15 %). Finalmente, el panel enfatizó que todavía se necesitan estudios aleatorizados para emitir una recomendación definitiva con respecto a nivolumab.



En conclusión, para la población PICO del presente dictamen, el panel de la GPC de la ESMO recomienda la MTSP en aquellos pacientes con HC avanzado e irreseccable con función hepática alterada y mal desempeño ECOG. Asimismo, la recomendación de uso de nivolumab (con bajo nivel de evidencia, y una moderada fuerza de recomendación) estuvo inicialmente sujeta a la aprobación de EMA, agencia que no aprobó esta indicación de uso en el territorio europeo. En consecuencia, dicha recomendación queda sin efecto para el presente dictamen.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009), encontramos una falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia, y la falta de argumentos críticos al formular las recomendaciones. Dado que, sólo incluyeron un ensayo de fase I/II de baja calidad como fuente de evidencia, sin indicar las amenazas a la validez interna del estudio. Es más, los panelistas, en una actualización de la guía publicada en

⁸ ECOG del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*. El puntaje 0 – 1 indica un estado de desempeño (i. e. performance) bueno.

⁹ Regorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa.

setiembre del 2019¹⁰, indicaron que se necesitaban resultados de ensayos clínicos aleatorizados para realizar una recomendación definitiva acerca de nivolumab, pero continuaron colocando a este medicamento como alternativa de tratamiento, a pesar que no obtuvo aprobación de comercialización en Europa por parte de la EMA. Por otro lado, cabe resaltar que los panelistas declararon tener conflicto de interés dado que algunos de ellos reciben estipendios por parte de la empresa farmacéutica que comercializa nivolumab en Europa, *Bristol-Myers Squibb*.

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma (Galle et al., 2018)

La GPC de la EASL define el uso de estrategias de seguimiento, diagnóstico y manejo para los pacientes con HC. El panel estuvo compuesto por expertos en el área de hepatología, la cual incluyó cirujanos, oncólogos, radiólogos y patólogos, así como un experto en diseño metodológico. Las recomendaciones fueron elaboradas siguiendo una metodología GRADE simplificada¹¹, las cuales se realizaron por consenso del panel tomando en cuenta la calidad de la evidencia, los desenlaces de relevancia para el paciente y los costos.


La GPC de la EASL recomienda el uso de nivolumab en pacientes con HC que progresaron a primera línea de tratamiento con sorafenib (evidencia moderada, recomendación débil). Asimismo, el panel de la EASL recomienda la MTSP a los pacientes con HC en estadios finales o avanzados¹² que no son candidatos a trasplante hepático. Ésta incluye manejo del dolor, soporte nutricional y apoyo psicológico (nivel de evidencia baja, recomendación fuerte). Es importante recalcar que otra tecnología fue recomendada como tratamiento de elección para pacientes con HC avanzado que toleraron y progresaron a terapia de primera línea con sorafenib, y que presentan función hepática preservada y un buen estado de desempeño, la cual no forma parte de la evaluación del presente dictamen (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte)¹³.

¹⁰ <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma/eUpdate-Treatment-Recommendations2>


¹¹ Nivel de evidencia. Alto: los datos derivan de meta-análisis o revisiones sistemáticas o de (múltiples) ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad. Las futuras investigaciones probablemente no cambien el estimado del riesgo beneficio. Moderado: los datos derivan de un solo ensayo clínico aleatorizado o de múltiples estudios no aleatorizados. Las futuras investigaciones probablemente tengan un impacto en la confiabilidad del estimado del riesgo beneficio, por lo que podría cambiarlo. Bajo: los datos derivan de estudios pequeños, retrospectivos, observacionales, o registros. El efecto del estimado es incierto. Grados de recomendación: Fuerte: "debe" o "debería" o "la EASL recomienda". Débil: "puede" o "podría" o "la EASL sugiere".

¹² La GPC de la EASL sugiere mejor terapia de soporte paliativo para los pacientes con un grado D en la escala de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Es decir, para los pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh C), o que presentan estado de desempeño (i. e. performance) malo (ECOG 3 o 4).


¹³ Regorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa.



Las recomendaciones de la GPC de la EASL en torno a nivolumab como segunda línea de tratamiento se dieron con datos prematuros que provinieron del estudio no controlado CheckMate 040. El panel argumentó que dicho estudio mostró desenlaces promisorios tanto en primera como en segunda línea de tratamiento en el HC avanzado. Además, se mencionó que el estudio CheckMate 040 mostró una TRO del 20 % en los pacientes enrolados en la fase de expansión (fase II), y una mediana de SG de 13 meses en los pacientes sin infección por el Virus de Hepatitis C ni Virus de Hepatitis B, que recibieron nivolumab como segunda línea de tratamiento. Además, el panel indicó que los EA observados en el estudio CheckMate 040 con nivolumab fueron manejables y consistentes en todos los pacientes, fueron similares a los presentados en otros estudios con nivolumab para otros tipos de tumor. Los EA más comunes fueron fatiga, prurito, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas.



En conclusión, para la población de la pregunta PICO, la GPC de la EASL recomienda el uso de nivolumab con un bajo grado de recomendación. Además, recomienda la mejor terapia de soporte paliativo para la población de la pregunta PICO en estadios finales de la enfermedad, con un fuerte grado de recomendación.



Dentro de las limitaciones de la GPC de la EASL, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009), se encontró que no se mostraron los métodos sistemáticos para la búsqueda y selección de la evidencia. Asimismo, la GPC de la EASL no mencionó cuáles fueron las fortalezas y limitaciones del ensayo de fase I/II CheckMate 040, el cual fue usado como fuente de evidencia, a pesar de su baja calidad, ni cuáles fueron los métodos utilizados para formular las recomendaciones. Por otro lado, cabe señalar que los integrantes del panel declararon tener conflicto de interés dado que algunos de ellos habían recibido estipendios por parte de *Bristol-Myers Squibb*, la empresa farmacéutica que comercializa nivolumab en Europa.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Nivolumab (Opdivo) for adults patients with advanced (not amenable to curative therapy of local therapeutic measures) or metastatic hepatocellular carcinoma who are intolerant to or have progressed on sorafenib therapy (pCODR, 2018)

Esta ETS fue preparada por un comité de la pCODR basada en una revisión sistemática de la literatura para el uso de nivolumab en pacientes adultos con HC avanzado o metastásico que son intolerantes o que presentaron progresión a terapia con sorafenib. Cabe mencionar que el sistema de salud canadiense cuenta con sorafenib como primera línea de tratamiento

para los pacientes con HC avanzado con Child-Pugh – A. Para los pacientes con progresión a sorafenib está indicada la MTSP, debido a que no cuentan con tratamientos disponibles fuera de ensayos clínicos. Asimismo, tampoco tienen tratamientos disponibles para los pacientes que presentan intolerancia a sorafenib. En ese sentido, el panel indicó que existe una necesidad clínica de tratamientos efectivos y tolerables para este grupo de pacientes (con progresión o intolerancia a sorafenib).


Luego de un análisis de la evidencia y de los costos de nivolumab, el panel de la pCORD no recomendó el uso de nivolumab para el tratamiento de los pacientes adultos con HC avanzado o metastásico que presentan intolerancia o progresión a sorafenib. El panel argumentó que, a pesar de la necesidad clínica que se presenta en estos pacientes, los resultados presentados en el ensayo no comparativo y no aleatorizado CheckMate 040 no muestran un beneficio clínico neto respecto a los desenlaces de relevancia clínica para los pacientes, tales como SG, calidad de vida, ni la SLP. Además, el panel indicó que los resultados favorables del ensayo CheckMate 040 respecto a la TRO fueron no comparativos y que no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces de calidad de vida entre el inicio y el final del tratamiento. Asimismo, refirieron que los resultados indicarían una toxicidad tolerable y manejable con nivolumab. En consecuencia, el panel indicó que nivolumab, comparado con la MTSP, no resulta una intervención costo-efectiva para el sistema de salud canadiense. Ello como resultado de un alto grado de incertidumbre respecto a la eficacia comparativa de nivolumab con la MTSP, y dada la limitada evidencia alrededor de los beneficios a largo plazo con dicha tecnología.

De esta manera, la pCORD no aprobó el uso de nivolumab para una población que se ajusta de manera exacta a nuestra población de la pregunta PICO. Además, el panel indicó que se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados para la misma población con otro producto farmacéutico¹⁴. Por lo que se volverían a analizar otras tecnologías, incluida nivolumab, cuando se publiquen resultados comparativos sobre desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes, tales como SG o calidad de vida.


¹⁴ Regorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa.

iii. Ensayos clínicos


El-Khoueiry et al., 2017 – “Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial” (El-Khoueiry et al., 2017)



El estudio CheckMate 040 es un ensayo clínico de etiqueta abierta, no comparativo, de fase I/II financiado por el laboratorio *Bristol-Myers Squibb*, que evaluó nivolumab como tratamiento de pacientes con HC avanzado (HC no tributario de cirugía o de tratamiento local curativo), que presentaron progresión de la enfermedad a una primera línea de tratamiento sistémico (e. g. sorafenib) (es decir, evaluaron nivolumab como segunda línea de tratamiento) o que presentaron intolerancia o se negaron al tratamiento con sorafenib (es decir, evaluaron nivolumab como primera línea de tratamiento). El estudio CheckMate 040 se llevó a cabo entre noviembre del 2012 hasta agosto del 2016, y se realizó en dos fases: la primera de escalamiento de dosis (fase I), y la segunda de expansión de dosis (fase II). La primera se llevó a cabo en 48 pacientes con Child-Pugh (CP) A o B7¹⁵, y sirvió para elegir la dosis de 3 mg/kg cada dos semanas de nivolumab para la segunda fase.



En la segunda fase se incluyó a 214 pacientes adultos con buena función hepática (i. e. CP A) y un buen estado de desempeño (i. e. ECOG 0 y 1). Los pacientes incluidos que presentaron infección por el virus de la hepatitis B (VHB) con carga viral menor a 100 UI/mL también recibieron terapia antiviral (la cual no fue requerida para los pacientes con el virus de la hepatitis C [VHC]). Excluyeron a los pacientes que habían sido tratados previamente con algún medicamento de inmunoterapia (anti PD-1, anti PD-L1, anti CD137, anti CTLA-4).



Para efectos del presente dictamen, se puso especial énfasis a los resultados de la segunda fase de CheckMate 040, en vista que corresponde a un ensayo clínico fase II. El desenlace primario durante esta fase (de expansión de dosis o fase II) fue la TRO. Los desenlaces secundarios fueron tasa de respuesta completa (TRC), duración de respuesta, tiempo de respuesta, tasa de control de enfermedad, tiempo a progresión, SLP, SG, calidad de vida, respuesta estratificada por expresión del ligando PD-L1, y seguridad (eventos adversos).

Respecto a la metodología de la segunda fase, para el desenlace primario (TRO), los autores estimaron los intervalos de confianza (IC) al 95 % con el método de Clopper-Pearson; y el método convencional de Wald para calidad de vida. Asimismo, usaron el método de Kaplan Meier para determinar las medianas y los IC 95 % para los desenlaces de duración de respuesta y SG. Para el análisis de EA y calidad de vida se usaron

¹⁵ Child-Pugh A o B7 corresponde a los pacientes que presentaron un puntaje menor o igual a 7 en la escala CP.

estadísticos descriptivos. La calidad de vida fue evaluada en esta fase mediante el uso de la versión de tres niveles de la escala *European Quality of Life-5 Dimensions utility index* (EQ-5D-3L) y la escala análoga visual (EQ-5D-VAS). Dichas escalas fueron evaluadas cada seis semanas durante las 25 semanas de tratamiento.

Los autores agruparon a los pacientes en tres cohortes respecto a la infección por el virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC, respectivamente). La primera cohorte correspondió a los pacientes sin ninguna infección viral (sin infección por VHB y VHC) e incluyó a aquellos que recibieron sorafenib como primera línea de tratamiento previo (i. e. aquellos que progresaron a sorafenib y recibieron nivolumab como segunda línea de tratamiento; n = 57), y aquellos que no llegaron a recibir sorafenib como primera línea de tratamiento sistémico (i. e. aquellos pacientes intolerantes a sorafenib o que recibieron otro tipo de tratamiento sistémico de primera línea; n = 56). Por otro lado, la cohorte de pacientes infectados con el VHC incluyó a 50 pacientes, de los cuáles 32 (64 %) habían recibido algún tipo de terapia sistémica previa (30 pacientes [60 %] recibieron sorafenib). Asimismo, en la cohorte de 51 pacientes infectados por el VHB, 47 pacientes (92 %) recibieron algún tipo de terapia sistémica previa (43 pacientes [84 %] recibieron sorafenib). En consecuencia, de la población total del estudio (n = 214), 130 pacientes (60 %) habían recibido nivolumab como segunda línea de tratamiento luego de progresión a sorafenib (población de interés del presente dictamen).

Resultados

Del total de pacientes incluidos en la fase de expansión del estudio (fase II), la mediana de la edad fue de 64 años (rango intercuartil 56 – 70), el 80 % (71/214) de los pacientes fueron varones, el 36 % (77/214) presentó un ECOG de 1 y el 64 % (137/214) un ECOG de 0. Asimismo, el 70 % (149/214) presentó un CP de 5, el 29 % (61/214) un CP de 6 y el 2 % (4/214) presentó un CP de 7 a 9. Luego de aproximadamente cuatro años de duración del estudio (desde noviembre del 2012 a agosto del 2016), el 27 % (58/214) de pacientes aún recibían tratamiento. Las principales razones para discontinuación del tratamiento fueron progresión de enfermedad (132/214, 62 %) y presentación de EA (24/214, 11 %).

A continuación, se detallan los resultados de los desenlaces relevantes para el presente dictamen, en la población total del estudio.

Sobrevida global (SG)

El estudio mostró, en la población total del estudio, una tasa de SG a los seis meses del 83 % (IC 95 % 78 – 88) y a los nueve meses del 74 % (IC 95 % 67 – 79).

Sobrevida libre de progresión (SLP)

En la población total del estudio, la mediana de SLP fue de cuatro meses (IC 95 % 2.9 – 5.4). Asimismo, la tasa de SLP a los seis meses fue del 37 % (IC 95 % 30 – 43) y a los nueve meses del 28 % (IC 95 % 22 – 35). No se reportaron los datos de SLP en la población de interés del presente dictamen.

Calidad de vida

No se presentaron cambios significativos en las escalas de calidad de vida durante el tratamiento de los pacientes con nivolumab (diferencia media de los valores de las escalas en la semana 25 de seguimiento comparado con la línea basal). Es decir, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en los promedios de los puntajes de las escalas utilizadas para medir la calidad de vida, tanto en la escala EQ-5D-3L (diferencia media de -0.015; IC 95 % -0.051 – 0.021; valor del p no reportado) como en la escala EQ-5D-VAS (diferencia de 3.2 puntos, IC 95 % -1.2 – 7.5; valor del p no reportado). Cabe resaltar que las tasas de respuesta a las escalas fueron mayores al 90 % hasta la semana 25 de tratamiento.

Seguridad (eventos adversos)

Los autores no reportaron el total de EA ni los EA serios. Sólo reportaron que 40 pacientes (19 %) presentaron EA grado 3 y 4 relacionados al tratamiento (EA severos), y que nueve (4 %) presentaron EA serios grado 3 y 4 relacionados al tratamiento. Como se mencionó anteriormente, 24 pacientes (11 %) descontinuaron el tratamiento a causa de EA. No reportaron muertes atribuidas al tratamiento con nivolumab.

Análisis crítico

Los resultados del ensayo CheckMate 040 corresponden a evidencia indirecta para derivar las conclusiones para el presente dictamen. Esto debido a que sólo el 60 % de pacientes incluidos en el estudio corresponde a la población de interés (i. e. los pacientes con HC avanzado e irresecable, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib). Asimismo, porque el diseño del ECA CheckMate 040 de un solo brazo no permite realizar una comparación entre nivolumab con el comparador de interés de la pregunta PICO (i. e. la MTSP). Sin embargo, este estudio fue incluido porque representa la única evidencia del uso de nivolumab en la población de interés del presente dictamen. Además, fue el estudio *pivotal* que usó la FDA para aprobar la comercialización de nivolumab como tratamiento de los pacientes con HC que hayan sido tratados previamente con sorafenib, en una modalidad de aprobación acelerada.

Al respecto, es importante aclarar que los ensayos de fase II son estudios que tienen como objetivo generar información alrededor del grado de respuesta de un medicamento




evaluado, y así elegir a aquellos que tienen algún potencial para ser desarrollados en estudios comparativos más grandes. Asimismo, los ensayos de fase II sirven para caracterizar los EA del medicamento evaluado y, así, complementar los datos de seguridad obtenidos en los ensayos de fase I. De esta manera, los ensayos de fase II generan evidencia preliminar, la cual debe ser confirmada en ensayos fase III, en donde se evalúa la eficacia y seguridad de manera comparativa con la mejor terapia disponible o el placebo (FDA, 2018). En ese sentido, como se mencionó anteriormente, la etiqueta de la FDA indica que los resultados de CheckMate 040 deben ser tomados con precaución, ya que sólo generaron evidencia respecto al grado y duración de la respuesta global, pero dichos resultados deben ser verificados en ensayos confirmatorios (FDA, Food and Drug Administration, 2018).

Así, los resultados del ensayo CheckMate 040 muestran que, al final del estudio, la SLP fue de cuatro meses, y la tasa de SG fue de 83 % y 74 % a los seis y nueve meses, respectivamente. Pero, como dicho ensayo no cuenta con un brazo comparador, estos resultados no se pueden atribuir sólo al tratamiento con nivolumab, sino que podrían estar influenciados por múltiples factores de confusión no controlados. Es más, podrían ser consecuencia de la naturaleza de la enfermedad (evolución natural de la enfermedad); o consecuencia del efecto placebo¹⁶. Por lo tanto, estos resultados representan datos descriptivos y exploratorios, que sirven para generar hipótesis para futuras investigaciones. Por otro lado, los resultados de calidad de vida no mostraron ningún beneficio durante el tratamiento con nivolumab, ya que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de las escalas de calidad de vida con respecto a su mismo basal. Además, se evidenció un reporte selectivo de los EA, ya que sólo se mostraron los EA grado 3 y 4 relacionados al tratamiento, y la tasa de discontinuación por EA; mientras que no se reportaron el número total de EA ni tampoco de EA serios durante el estudio.


Por todo lo mencionado, con base en los resultados de la fase II del ensayo CheckMate 040, no se puede determinar si existe un beneficio con nivolumab respecto a los desenlaces de relevancia clínica para los pacientes en la población de interés del presente dictamen. Con respecto a la seguridad, llama la atención el reporte selectivo de algunos desenlaces relacionados a los EA, así como la falta de información respecto al total de EA y de EA serios, los cuales tampoco se encuentran disponibles en la página web *clinicaltrials.gov*. Por lo tanto, no es posible determinar el balance riesgo beneficio del uso de nivolumab en comparación con la MTSP en la población de la pregunta PICO. Por último, la evidencia aportada por el ensayo CheckMate 040 es preliminar y exploratoria, y debe servir para generar hipótesis las cuales deben ser confirmadas en estudios comparativos y aleatorizados de fase III.

¹⁶ Sustancia que carece de acción curativa, pero produce un efecto terapéutico si el enfermo la toma convencido de que es un medicamento realmente eficaz.


V. DISCUSIÓN



El presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del nivolumab, en comparación con la MTSP, para los pacientes con HC avanzado e irresecable con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib. Tras una búsqueda sistemática de la literatura se identificaron tres GPC de la NCCN de Estados Unidos y de la ESMO y EASL de Europa, una ETS de la pCODR de Canadá y un ensayo clínico de fase I/II CheckMate 040 como evidencia indirecta para el presente dictamen. Cabe resaltar que la agencia NICE del Reino Unido inició una ETS respecto a nivolumab para los pacientes con HC con tratamiento previo, pero no fue concluida debido al retiro de la solicitud por parte de la empresa farmacéutica tras la desaprobación de la comercialización de nivolumab por parte de la EMA en el territorio europeo.




Las tres GPC incluidas recomiendan nivolumab y la MTSP en la población de la pregunta PICO. Específicamente, respecto a la MTSP, la GPC de la ESMO la recomienda en aquellos pacientes con HC con función hepática terminal y mal estado de desempeño (ECOG 3 – 4), sin especificar el nivel de evidencia ni grado de recomendación. Las GPC de la NCCN y la EASL recomiendan la MTSP en todos los pacientes con HC en estadios finales o avanzados que no son candidatos a trasplante hepático, con un bajo nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación. Respecto a nivolumab, las tres GPC la recomiendan con un bajo nivel de evidencia en los pacientes de la pregunta PICO. Sin embargo, la NCCN lo indica como una recomendación fuerte, mientras que la ESMO y la EASL, lo indican como una recomendación débil. Todas basaron sus recomendaciones respecto a nivolumab en el estudio de fase I/II CheckMate 040.




La ETS de la pCORD, incluida en la evidencia, no aprobó el uso de nivolumab para el tratamiento de los pacientes con HC avanzado o metastásico que son intolerantes o que presentaron progresión a terapia con sorafenib (ésta última corresponde a la población de interés del presente dictamen). Según los panelistas de la pCORD, el ensayo CheckMate 040, un estudio no comparativo y no aleatorizado que evaluó nivolumab en pacientes con HC avanzado, no mostró ningún beneficio clínico neto respecto a los desenlaces de relevancia clínica para los pacientes (SG, y calidad de vida) ni en la SLP. Como resultado, el análisis económico de la ETS de la pCORD mostró que nivolumab, en comparación con la MTSP, no era una intervención costo-efectiva para el sistema de salud de Canadá. Por lo tanto, dada la incertidumbre en relación al beneficio con nivolumab, y considerando el incremento de los costos con respecto a la MTSP sin obtener ganancias certeras sobre desenlaces clínicamente relevantes, dicha agencia no aprobó el uso de nivolumab en la población de la pregunta PICO dentro de Canadá.

El estudio CheckMate 040 es un ensayo de fase I/II de etiqueta abierta de un solo brazo de tratamiento que fue incluido como evidencia indirecta en el presente dictamen por ser el




estudio *pivotal* usado por la FDA para aprobar su comercialización en los Estados Unidos para los pacientes con HC que hayan sido tratados previamente con sorafenib, en una modalidad de aprobación acelerada. Para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se analizaron los resultados del estudio correspondientes a la fase II o de expansión, en la que se utilizó nivolumab a una dosis de 3 mg/kg cada dos semanas en 214 pacientes con HC avanzado e irreseccable, como terapia de primera línea (pacientes que presentaron intolerancia o se negaron al tratamiento con sorafenib) y segunda línea (progresión de enfermedad a sorafenib).

Los resultados de la fase II del ensayo CheckMate 040 fueron utilizados como fuente de evidencia indirecta, ya que sólo el 60 % recibió nivolumab como segunda línea de tratamiento luego de progresión a sorafenib; y porque dicho estudio no usó ningún comparador. En consecuencia, el ensayo CheckMate 040 no permitió determinar la eficacia y seguridad comparativa de nivolumab con la MTSP, por lo que los datos presentados son exploratorios y deben ser analizados con precaución para efectos del presente dictamen.



Los resultados de la fase II o de expansión del ensayo CheckMate 040 (de aproximadamente cuatro años de duración) mostraron que, al final del estudio en el total de la población, la SLP fue de cuatro meses; la tasa de SG a los seis y nueve meses fue de 83 % y 74 %, respectivamente; no hubo ninguna mejora en las escalas de calidad de vida (EQ-5D-3L y EQ-5D-VAS) a lo largo del tratamiento con nivolumab; y, hubo una alta ocurrencia de EA grado severos relacionados al tratamiento (19 %) y de discontinuación del tratamiento a causa de EA (11 %). No se reportó el total de EA y de EA serios, los cuales tampoco se encuentran disponibles en la página web *clinicaltrials.gov*.



Los ensayos de fase II son estudios que tienen como principal objetivo evaluar el grado de respuesta de un medicamento en una enfermedad, y, de esta manera, generar evidencia preliminar relacionada a la posible eficacia, la cual debe ser comprobada en ensayos clínicos comparativos y aleatorizados o ensayos de fase III. Asimismo, los ensayos de fase II sirven para consolidar los datos de seguridad de un medicamento para que pueda ser evaluado en estudios más grandes, como los de fase III. Es decir, los estudios de fase II no evalúan la eficacia, sino que producen evidencia preliminar en torno a un posible beneficio, con un perfil de toxicidad aceptable, para que puedan ser evaluados en estudios aleatorizados que incluyen a una mayor cantidad de pacientes.

Adicionalmente, por lo general los ensayos de fase II no cuentan con un brazo comparador y por consecuencia tampoco presentan aleatorización, como es el caso del presente ensayo CheckMate 040, por lo que sus resultados podrían estar influenciados por múltiples factores de confusión no controlados, tales como la inclusión de pacientes con un mejor estado de salud o el uso concomitante de otros tratamientos y/o procedimientos que mejoren los desenlaces de eficacia y/o de seguridad. Además, los resultados provenientes de estudios


sin grupo control podrían ser consecuencia del curso natural de la enfermedad (o evolución natural de la enfermedad) o consecuencia del efecto placebo¹⁷, y por lo tanto, no es posible establecer con solidez que el efecto observado se deba al del medicamento. Así, los resultados de los ensayos de fase II representan datos descriptivos y exploratorios, que sirven para generar hipótesis que luego deben ser confirmadas en ensayos controlados y aleatorizados de fase III.

Por todo lo mencionado, con los resultados del ensayo CheckMate 040 no es posible determinar ningún beneficio neto con nivolumab en los desenlaces de relevancia clínica para los pacientes de la población de la pregunta PICO. Y, con respecto a la seguridad, llama la atención el reporte selectivo de los EA, ya que los autores no mostraron el total de EA y de EA serios. Esto incrementa la incertidumbre en torno a la seguridad de nivolumab, existiendo preocupación ante la posibilidad de un balance desfavorable beneficio-daño.


Un aspecto de interés de los especialistas de oncología se refiere a cuáles serían los riesgos y beneficios de someter a los pacientes con HC avanzado e irresecable con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib al placebo. Ante ello, se analizaron los resultados generales del ECA RESORCE, el cual es un ensayo de fase III que si bien evaluó un medicamento que no forma parte de la evaluación del presente dictamen¹⁸ (n = 379), incluyó en su brazo comparador al placebo (n = 194) asociado a la MTSP (Bruix et al., 2017). El ECA RESORCE tuvo como población de estudio a pacientes con similares características de la población de interés del presente dictamen, es decir, pacientes con HC avanzado e irresecable con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib. El ECA RESORCE mostró que, luego de una mediana de seguimiento de siete meses (con una duración del estudio de aproximadamente dos años), los pacientes asignados al placebo asociado a la MTSP presentaron una mediana de SG de 7.8 meses (IC 95 % 6.3 – 8.8). Asimismo, en relación a los desenlaces de seguridad, una comparación indirecta entre nivolumab y el placebo asociado a la MTSP sugirió que nivolumab tendría un peor perfil de EA que la MTSP en la población de interés del presente dictamen. Ello luego de que el ECA RESORCE reportara que, en el grupo del placebo asociado a la MTSP, el 4 % de pacientes (39/193) discontinuó el tratamiento a causa de EA y un total de 8 % (15/193) presentó EA severos. Dicho estudio no reportó los resultados globales de las escalas utilizadas (escalas EQ-5D y EQ-5D-VAS) de calidad de vida para los pacientes asignados a la MTSP. Así, considerando que el ensayo CheckMate 040 reportó una tasa de discontinuación del tratamiento a causa de EA del 11 % y de EA severos del 19 %; se esperaría que nivolumab presente una mayor tasa de discontinuación del tratamiento por EA (11 % vs. 4 %) y de EA severos (19 % vs. 8 %) en comparación con la MTSP. Se debe tener en cuenta que en dichas comparaciones indirectas se introducen un alto riesgo de sesgo de selección y de

¹⁷ Sustancia que carece de acción curativa, pero produce un efecto terapéutico si el enfermo la toma convencido de que es un medicamento realmente eficaz.


¹⁸ Regorafenib.



medición, por lo que la extrapolación de los datos debe interpretarse con precaución, por ello se deben esperar los resultados de los estudios tipo ECA de fase III controlados con placebo para tener una medida real del efecto del medicamento nivolumab, comparado con la MTSP, en la población de la pregunta PICO. Por lo tanto, basados en una comparación indirecta de ambos estudios, a pesar de las limitaciones descritas, se estima que nivolumab tendría un peor perfil de seguridad en el hipotético caso de tener como comparador a la MTSP, a costa de un beneficio incierto en desenlaces de relevancia clínica (SG y calidad de vida), en la población de la pregunta PICO.



En resumen, la evidencia procedente de un estudio de fase II (CheckMate 040), el cual cuenta con un solo brazo de tratamiento, no permite identificar un beneficio neto con nivolumab en los desenlaces de relevancia clínica (SG y calidad de vida) para los pacientes de la población de la pregunta PICO. De hecho, nivolumab es un medicamento que aún se encuentra en fases tempranas de investigación en pacientes con HC avanzado con progresión a sorafenib. Por ello, los resultados mostrados en el ensayo CheckMate 040 son preliminares y deben ser corroborados en ECA de fase III. Asimismo, una comparación indirecta con los resultados del ECA RESORCE (estudio controlado por placebo asociado a la MTSP) sugiere que nivolumab presentaría un peor perfil de seguridad, en el caso hipotético de tener como comparador a la MTSP. Al respecto, se tiene un reporte selectivo de EA del ensayo CheckMate 040, específicamente la falta de reporte de los EA serios. Por lo tanto, existe una incertidumbre respecto al balance riesgo beneficio entre nivolumab y la MTSP en la población de interés del presente dictamen.



En consecuencia, con la evidencia disponible a la fecha, que muestra una incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio de nivolumab, y considerando su alto costo (S/ 323,585.28 de costo anual por paciente), no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para un sistema de salud público como EsSalud. Esto porque la inversión de recursos en nivolumab implicaría poner en riesgo la financiación de otros tratamientos disponibles en la institución que sí han demostrado un beneficio para la salud de los asegurados, mientras que el uso de nivolumab para esta población no lo ha demostrado con la evidencia disponible a la fecha. Así, siendo que esta tecnología no ha demostrado ser superior a la alternativa terapéutica disponible en la institución para este tipo de pacientes (i. e. MTSP), en términos de una mejor SG, calidad de vida y/o perfil de seguridad, no se podría sustentar técnicamente una recomendación favorable para nivolumab. Teniendo en cuenta además que actualmente la MTSP es recomendada en las GPC de organizaciones reconocidas a nivel internacional para la población de interés de la pregunta PICO.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta abril de 2019 en relación a la eficacia y seguridad de nivolumab comparada con la MTSP en pacientes adultos con HC avanzado e irreseccable, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib.
- Las GPC de la NCCN, ESMO y EASL recomiendan tanto a nivolumab como a la MTSP, como tratamientos en la población de la pregunta PICO.
- La ETS de pCORD no aprobó el uso de nivolumab para los pacientes de la pregunta PICO, luego que el análisis económico mostrara que nivolumab no era una intervención costo-efectiva, en comparación con la MTSP.
- Todas las GPC y la ETS basaron sus recomendaciones respecto a nivolumab en el ensayo clínico de fase I/II CheckMate 040, el cual es un estudio de fase I/II de un solo brazo, que fue incluido como evidencia indirecta para el presente dictamen.
- Los resultados de la fase II del ensayo CheckMate 040 mostraron una tasa de SG a los seis y nueve meses de 83 % y 74 %, respectivamente, y una mediana de SLP de cuatro meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las escalas de calidad de vida entre el inicio y luego de 25 semanas de tratamiento con nivolumab. Asimismo, se reportó una ocurrencia de EA de grado 3 y 4 en el 19 % de los pacientes y de discontinuación del tratamiento a causa de EA en el 11 %; no se reportaron las tasas de EA totales ni serios.
- Así, el ensayo CheckMate 040 no permitió determinar la eficacia y seguridad comparativa de nivolumab en comparación con la MTSP, dado que el estudio no tuvo grupo de comparación en la población de la pregunta PICO. Además, cabe resaltar que nivolumab es un medicamento que aún se encuentra en fases tempranas de investigación, por lo que los resultados mostrados en el ensayo CheckMate 040 son preliminares, y deben ser corroborados en ECA de fase III.
- Un ECA previo (ECA RESORCE) permitió conocer que los pacientes de la pregunta PICO que reciben la MTSP presentan una mediana de SG de 7.8 meses. Además, una comparación indirecta de los EA del ensayo CheckMate 040 con los del ECA RESORCE sugirió que nivolumab presentaría un peor perfil de seguridad, en el caso hipotético de tener como comparador a la MTSP.



- En consecuencia, existe una incertidumbre respecto al balance riesgo beneficio de nivolumab en comparación con la MTSP en la población de la pregunta PICO. Esto debido a que nivolumab no ha demostrado ser superior a la alternativa terapéutica disponible en la institución para este tipo de pacientes (i. e. MTSP), en términos de una mejor SG, calidad de vida, y/o perfil de seguridad. Asimismo, una comparación indirecta con los resultados del ECA RESORCE sugiere que nivolumab presentaría un peor perfil de seguridad, en el caso hipotético de tener como comparador a la MTSP.
- En ese sentido, con la evidencia disponible no es posible sostener que el uso de nivolumab se traducirá en un beneficio neto para en estos pacientes, lo que lleva a que no sea posible a este momento esperar un perfil de costo de oportunidad favorable para EsSalud si se prioriza la financiación de nivolumab en esta condición clínica frente al uso de la MTSP. De hecho, se debe tener en cuenta que EsSalud ofrece la MTSP para la población de interés de la pregunta PICO, la cual es recomendada en las GPC de organizaciones reconocidas a nivel internacional.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de nivolumab para el manejo de los pacientes con HC avanzado, irreseccable, con progresión a primera línea de tratamiento con sorafenib.




VII. RECOMENDACIONES

El Equipo Técnico del IETSI se mantiene en actitud de espera a la publicación de los resultados de nueva evidencia científica que pueda mostrar un beneficio desde la perspectiva del paciente. Además, se recomienda a los especialistas identificar otras alternativas existentes en el mercado peruano con adecuada evidencia científica para este tipo de enfermedad, y enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

En vista que las GPC internacionales consideran dentro de sus recomendaciones a la mejor terapia de soporte paliativo para los pacientes con HC avanzado e irresecable con progresión de enfermedad a primera línea de tratamiento con sorafenib (población de interés), se recomienda a los especialistas usar la MTSP disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.




VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. (2009, mayo 1). Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Recuperado 26 de febrero de 2019, de http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

Bruix, J., Qin, S., Merle, P., Granito, A., Huang, Y.-H., Bodoky, G., ... RESORCE Investigators. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 389(10064), 56-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)


Connell, L. C., Harding, J. J., & Abou-Alfa, G. K. (2016). Advanced Hepatocellular Cancer: the Current State of Future Research. *Current Treatment Options in Oncology*, 17(8), 43. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0415-3>



El-Khoueiry, A. B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T. S., Kudo, M., Hsu, C., ... Melero, I. (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet (London, England)*, 389(10088), 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)

EMA. (2018, septiembre 17). Opdivo: Withdrawn application [Text]. Recuperado 7 de marzo de 2019, de European Medicines Agency website: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/opdivo>

FDA. (2018, enero 4). The Drug Development Process - Step 3: Clinical Research [WebContent]. Recuperado 11 de abril de 2019, de https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405622.htm#Clinical_Research_Phase_Studies



FDA, Food and Drug Administration. (2018, abril 1). OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. Recuperado 7 de marzo de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058lbl.pdf

Finkelmeier, F., Waidmann, O., & Trojan, J. (2018). Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(12), 1169-1175. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1535315>

Forner, A., Reig, M., Varela, M., Burrel, M., Feliu, J., Briceño, J., ... Bruix, J. (2016). Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica*, 146(11), 511.e1-511.e22. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>

Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J.-L., ... Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>

IETSI-EsSalud. (2016, enero 1). Seguridad y eficacia de sorafenib como tratamiento de primera línea en hepatocarcinoma con enfermedad inoperable o metastásica. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Recuperado 7 de marzo de 2019, de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_003_DETS_ITESI_2016.pdf

Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., ... Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology*, 68(2), 723-750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>

NCCN. (2019, marzo 6). *Hepatobiliary cancers. Version 2.2019*. Recuperado de https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. (2019, septiembre 15). Project information | Nivolumab for previously treated advanced hepatocellular carcinoma [ID1141] | Guidance | NICE. Recuperado 7 de marzo de 2019, de <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10164>

pCODR. (2018, noviembre 29). Opdivo for Hepatocellular Carcinoma | CADTH.ca. Recuperado 7 de marzo de 2019, de https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_hcc_fn_rec.pdf

Vogel, A., Cervantes, A., Chau, I., Daniele, B., Llovet, J. M., Meyer, T., ... Martinelli, E. (2018). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29(Supplement_4), iv238-iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>



IX. MATERIA SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 07 de marzo del 2019	Resultados
Estrategia	#1 Search (Carcinoma, Hepatocellular [mesh] OR hepatocellular carcinoma [tiab] OR Carcinoma* Hepatocellular [tiab] OR Liver Cell Carcinoma* [tiab] OR Liver cell cancer* [tiab] OR liver cell neoplasm* [tiab] OR hepatocellular neoplasm* [tiab])	82904
	#2 Search (advance* [tiab] OR progress* [tiab] OR metasta* [tiab] OR unresec* [tiab])	1961124
	#3 Search (nivolumab[mesh] OR nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538OR MDX-1106 OR BMS-936558)	3139
	#4 Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	5176839
	#5 Search systematic [sb]	125900
	#6 Search (guide* [tiab] OR guideline* [tiab])	587017
	#7 #1 AND #2 AND #3	58
	#8 #4 OR #5 OR #6	5644977
	#9 #7 AND #8	36

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda en Cochrane Library

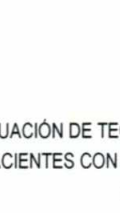
Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 07 de marzo del 2019	Resultados
Estrategia	#1 ("hepatocellular carcinoma" OR "Carcinoma* Hepatocellular" OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Liver cell cancer*" OR "liver cell neoplasm*" OR "hepatocellular neoplasm*")	3706
	#2 nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538OR MDX-1106 OR BMS-936558	827
	#3 #1 AND #2	18

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda en TRIP Database



Base de datos	TRIP Database (https://www.tripdatabase.com/) Fecha de búsqueda: 07 de marzo del 2019	Resultados
Estrategia #1	(title:"hepatocellular carcinoma" OR "Carcinoma* Hepatocellular" OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Liver cell cancer*" OR "liver cell neoplasm*" OR "hepatocellular neoplasm")(title:nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538OR MDX-1106 OR BMS-936558)	18

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda en LILACS



Base de datos	LILACS (https:// http://lilacs.bvsalud.org) Fecha de búsqueda: 07 de marzo del 2019	Resultados
Estrategia #1	(tw:(hepatocellular carcinoma OR Carcinoma* Hepatocellular OR Liver Cell Carcinoma OR Liver cell cancer* OR liver cell neoplasm* OR hepatocellular neoplasm*)) AND (tw:(nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538OR MDX-1106 OR BMS-936558))	0

