



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 034-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ATEZOLIZUMAB EN PACIENTES
ADULTOS CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS,
METASTÁSICO, SIN MUTACIONES DE LOS GENES EGFR O ALK,
QUE PROGRESARON A LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO
CON QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Setiembre, 2022

 **EsSalud**
Comprometidos contigo

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Vladimir Ernesto Santos Sanchez – gerente (e), 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. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Rebeca Azucena Serra Jaramillo – médica oncóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, metastásico, sin mutaciones de los genes EGFR o ALK, que progresaron a la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 034-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen preliminar, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), metastásico, sin mutaciones de los genes EGFR o ALK, que progresaron a la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino. Así, el Dr. Rodrigo Auqui Flores, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo y la Dra. Rebeca Serra Jaramillo, médica especialista en oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico atezolizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en oncología, la Dra. Sally Corrales Sequeiros, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico sin mutaciones de los genes EGFR ni ALK, que progresaron a primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.
Intervención	Atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas administrado por vía intravenosa.
Comparador	Quimioterapia
Desenlace	Sobrevida Global Sobrevida Libre de Progresión Eventos adversos Calidad de vida

II. ASPECTOS GENERALES

En el 2020, el cáncer de pulmón fue la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En el Perú, en ese mismo año, el cáncer de pulmón se registró como la quinta causa de muerte por cáncer, con 2595 muertes registradas. (GLOBOCAN 2022). Sobre la incidencia del cáncer de pulmón, se reportó 1 206 771 casos nuevos a nivel mundial y 2888 casos nuevos en el Perú (GLOBOCAN 2022). Aproximadamente, el 85 % de los casos de cáncer de pulmón son CPCNP (American Society Cancer 2021). De estos pacientes, entre el 5 % y el 15 % expresan la mutación EGFR y entre el 4 % y el 6 % expresan la mutación ALK (Pikor et al. 2013). Los pacientes con CPCNP sin mutaciones en los genes conductores (ie. EGFR y ALK, entre otros), que se encuentran en etapa metastásica, y han recibido quimioterapia tienen una mediana de sobrevida de alrededor de 11.3 meses (Lim et al. 2018).

El CPCNP metastásico es una enfermedad incurable, por lo tanto, el objetivo del tratamiento es prolongar la sobrevida, preservando la seguridad y la calidad de vida durante el mayor tiempo posible. El tratamiento para los pacientes con CPCNP metastásico consiste en terapia sistémica (Lilenbaun R. C. 2022). En los pacientes sin mutaciones en los genes conductores como EGFR, ALK u otros, las opciones de tratamiento consisten en quimioterapia o inmunoterapia. Para la elección del tratamiento, sobre todo para el tratamiento inicial, se considera el nivel de expresión de PD-L1, la extensión de la enfermedad y la histología (West Howard 2022). En caso de progresión a la quimioterapia de primera línea, las opciones de tratamiento son la inmunoterapia, la quimioterapia o la combinación de ambos; considerando la condición del paciente y/o la ausencia de contraindicaciones para recibir estas terapias (Midthun 2022; Hanna et al. 2020).

En EsSalud, los pacientes con CPCNP metastásico, sin mutaciones de los genes EGFR o ALK disponen de la quimioterapia para su tratamiento (EsSalud 2022). Los pacientes que presentan enfermedad progresiva luego de la primera línea de tratamiento (quimioterapia basada en platino) también recibirían quimioterapia en la segunda línea. No obstante, los especialistas de EsSalud sugieren el uso de atezolizumab como tratamiento de segunda línea para estos pacientes, y esperan una mejora en la sobrevida global y la calidad de vida.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-L1 que está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, localmente avanzado o metastásico, después de quimioterapia previa. Cabe mencionar que esta indicación es para todos estos pacientes indistintamente del nivel de expresión de PD-L1. En el Perú, atezolizumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial TECENTRIQ®, descrito en la Tabla 2. Atezolizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de



Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).

Tabla 2. Registro sanitario de atezolizumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ Fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (*)	Costo del tratamiento (**)
TECENTRIQ®	BE01187 08/02/2026	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	Vial 1200 mg/ 20 ml Concentrado para solución para perfusión. De liberación inmediata	S/ 24,107.40	S/ 216,966.60
TECENTRIQ®	BE01094 30/11/2022	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	Vial 1200 mg/ 20 ml Concentrado para solución para perfusión. De liberación prolongada	S/ 31,377.29 a S/ 48,272.75	S/ 282,395.61 a S/ 434,454,75

(*) Obtenido del Observatorio de Precios de DIGEMID. Fecha de consulta: 30 de marzo de 2022. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

(**) Se tomó en cuenta la dosis de atezolizumab de 1200 mg cada tres semanas recomendada en la etiqueta del producto aprobada por la FDA (FDA 2021) y un periodo de tratamiento de 6 meses basados en el tiempo de tratamiento propuesto en las Notas 426-GRALA-2021 y Notas 2497-GRPA-2020. Cabe mencionar que la recomendación de uso de atezolizumab señala es hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA 2021).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en el tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP, metastásico, sin mutaciones de los genes EGFR o ALK, que progresaron a la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes adultos con CPCNP, metastásico, sin mutaciones de los genes EGFR o ALK, que progresaron a la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia

Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Cancer Guidelines Database, el New Zealand Guidelines Group (NZGG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda manual de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología, tales como: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la Cancer Council Australia (CCA), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y American College of Chest Physicians (CHEST). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o cuyos resultados aún no hayan sido publicados en alguna revista científica.

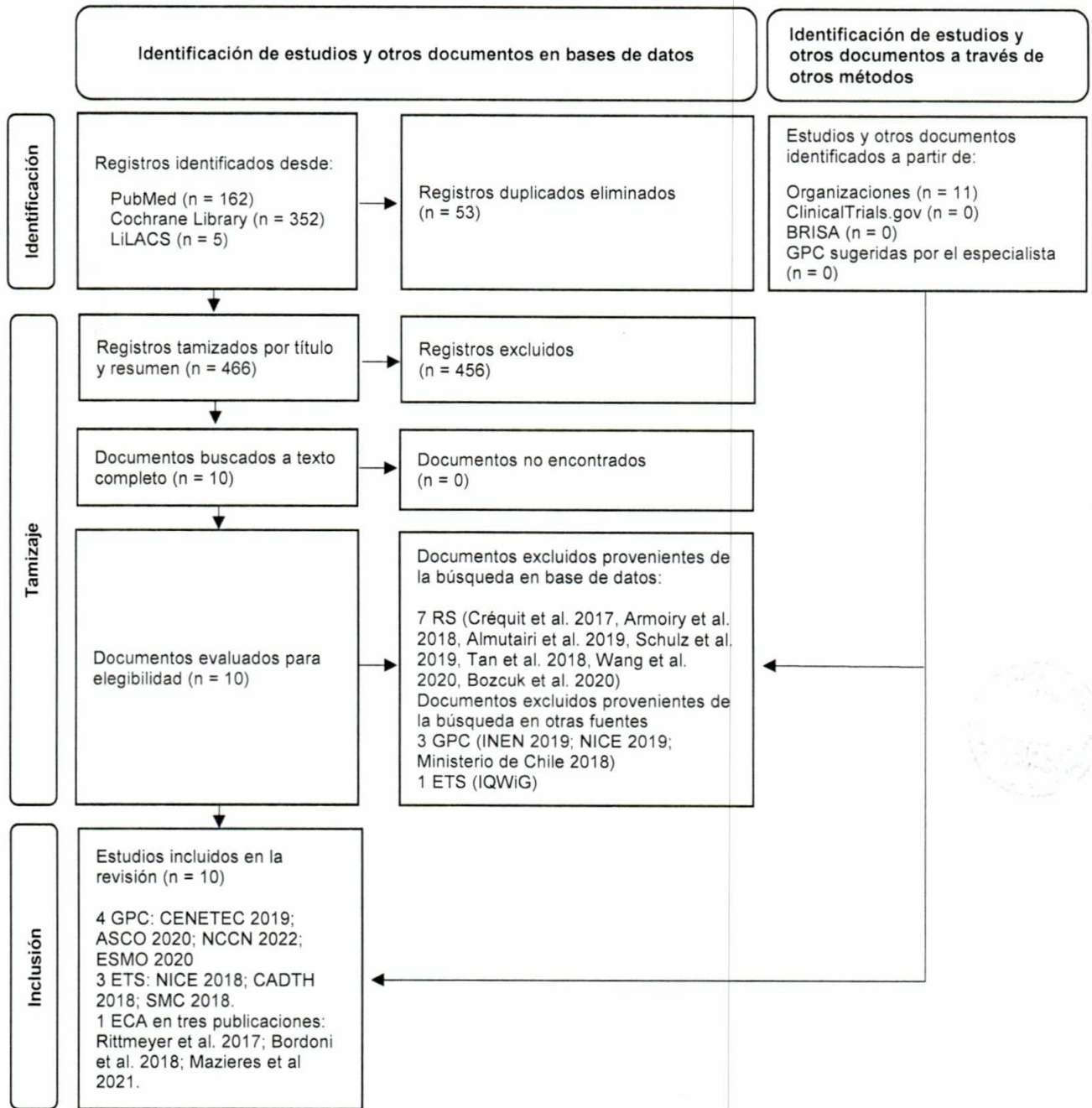
La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas), así como aquellas guías de referencia para el servicio de oncología de EsSalud. Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de atezolizumab para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://rawan.qcri.org>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores utilizados y los resultados obtenidos en cada base de datos se presentan en las Tablas A, B y C del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society for Medical Oncology; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; SMC: Scottish Medicines Consortium. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta marzo de 2022, se identificaron cuatro GPC elaboradas por la NCCN (NCCN 2022), la ESMO (Planchard et al. 2020), la ASCO (Hanna et al. 2020), el CENETEC (CENETEC 2019); tres ETS elaboradas por el NICE (NICE 2018), la CADTH (CADTH 2018) y el SMC (SMC 2018) y tres publicaciones provenientes de un ECA denominado OAK (Rittmeyer et al. 2017; Bordoni et al. 2018; Mazieres et al. 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las GPC, tres (NCCN, ESMO, ASCO) de las cuatro guías recomiendan el uso de quimioterapia o atezolizumab como alternativas de segunda línea (aunque no al mismo nivel) para el tratamiento de pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, sin mutaciones en los genes conductores oncogénicos EGFR, ALK, entre otros. Específicamente, las guías de la ESMO y la ASCO recomiendan la quimioterapia si los pacientes tienen contraindicaciones para recibir inmunoterapia, mientras que la NCCN recomienda quimioterapia como opción de tratamiento independientemente de las contraindicaciones a inmunoterapias.

Las tres guías recomendaron atezolizumab en base a los resultados del ECA OAK, el cual evalúa atezolizumab como segunda línea de tratamiento en pacientes con CPCNP, localmente avanzado o metastásico, que progresaron a una o dos líneas de quimioterapia basada en platino, y que presenta importantes limitaciones que afectan su validez interna, las cuales se discutirán más adelante. Adicionalmente, las guías de la NCCN y la ASCO también incluyeron los resultados del ECA POPLAR; el cual no fue incluido en la presente evaluación por tratarse de un ECA fase II (fuera de los criterios de inclusión del presente dictamen). Respecto a la recomendación de quimioterapia, las guías se basaron en ECA de fase III que evaluaron quimioterapia sola vs. la combinación de agentes quimioterápicos (NCCN, ESMO), quimioterapia vs. mejor terapia de soporte (NCCN, ESMO) y quimioterapia vs. inmunoterapias en general (NCCN, ESMO y ASCO) como tratamientos de segunda línea en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico. Las tres guías calificaron el nivel de evidencia sobre atezolizumab y quimioterapia como alto e intermedio/bajo, respectivamente; pero ninguna describió las fortalezas y limitaciones de la evidencia.

La cuarta guía (CENETEC) recomienda el uso de quimioterapia como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPCNP metastásico. Esta recomendación se sustenta en dos GPC (Álvarez et al. 2016; SIGN 2014) y un metaanálisis que compara la quimioterapia con un solo agente vs. quimioterapia combinada (dos o más agentes quimioterápicos) como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPCNP (Di Maio et al. 2009). Por otro lado, la guía no menciona a atezolizumab como opción de segunda línea para la población objetivo. Cabe mencionar que esta guía tampoco describe las fortalezas y limitaciones de la evidencia de base. En este sentido, tomando en cuenta

las limitaciones de las guías y que las recomendaciones brindadas se sustentan en evidencia no específica para la población objetivo del dictamen, estas recomendaciones deben ser tomadas con cautela.

En relación a las ETS, las tres ETS evaluadas (NICE, CADTH y SMC) recomendaron de manera condicional el uso de atezolizumab en pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico que han recibido quimioterapia, independientemente del estado de mutación EGFR o ALK. Las ETS evaluaron atezolizumab frente a docetaxel y frente a otras inmunoterapias. Específicamente, frente a quimioterapia con docetaxel, las tres ETS evaluaron los resultados del ECA OAK señalando que muestra resultados a favor de atezolizumab en términos de supervivencia global (SG), un perfil de toxicidad manejable y sin detrimento de la calidad de vida. No obstante, concluyeron que el uso de atezolizumab no fue costo-efectivo, por lo que su aprobación de uso está sujeta a descuentos confidenciales en el precio del medicamento para lograr su costo-efectividad dentro de cada uno de sus sistemas de salud. El NICE y la SMC, además, restringieron su uso a un periodo de tratamiento de hasta 2 años. Esto nos muestra que, aun para la capacidad de pago de países desarrollados como el Reino Unido, Canadá y Escocia, el beneficio adicional que se puede atribuir a atezolizumab frente a quimioterapia u otras inmunoterapias no justifica el precio propuesto por el fabricante. Por otra parte, las reducciones confidenciales en los costos de atezolizumab acordadas entre la industria y estos países no pueden ser extrapolables a la realidad de EsSalud debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios entre los países. Además, se debe tener en consideración que en el Perú aún no es posible implementar acuerdos económicos con las compañías farmacéuticas porque no existe un marco legal para hacerlo.

El estudio OAK es un ECA de fase III, de etiqueta abierta, financiado por la empresa farmacéutica Roche, comercializadora de atezolizumab. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab, en comparación con docetaxel en pacientes adultos con CPCNP, ECOG 0-1, localmente avanzado o metastásico, que progresaron a una o dos líneas de quimioterapia basada en platino. Aproximadamente, el 50 % de la muestra estudiada correspondió a la población objetivo de la presente evaluación (el 50 % fue ALK negativo, 75 % recibió una línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino y 74 % fue EGFR negativo). Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir atezolizumab (n = 613) o docetaxel (n = 612). El desenlace primario fue la SG (para el cual se preespecificó un análisis interino al alcanzar el 70 % de los eventos de muerte y un análisis al final del seguimiento de 28 meses), los desenlaces secundarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la calidad de vida (CV) y los eventos adversos (EA). El análisis de los resultados se realizó en la población de intención a tratar (ITT) y se presentaron en tres publicaciones (Rittmeyer et al. 2017; Bordoni et al. 2018; Mazieres et al. 2021). OAK se diseñó, inicialmente, para inscribir a 850 sujetos (población primaria); posteriormente, el tamaño de muestra se incrementó hasta 1300 participantes (población secundaria) con el fin de


contar con poder suficiente para evaluar también diferencias en la SG en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1. Los investigadores indicaron que con 850 sujetos se contaría con una potencia estadística de 95.3 % para encontrar diferencia en la SG en la población ITT. Finalmente se incluyeron 1225 sujetos, que constituyeron la población secundaria de estudio y los primeros 850 comprendieron la población primaria. Se preespecificó un análisis interino cuando el 70 % de la población primaria falleciera, y un análisis final cuyos resultados no han sido publicados a la fecha.

Respecto a la SG, se presentan los resultados de SG en la población del análisis primario (n = 850) y población secundaria (n = 1225). Con una mediana de seguimiento de 21 meses y 67 % de fallecidos (569/850), el análisis de la población primaria (Rittmeyer et al. 2017) mostró una diferencia a favor de atezolizumab, comparado con la quimioterapia con docetaxel (HR estratificado¹ = 0.73; IC 95 %: 0.62 a 0.87; p = 0.0003), siendo la mediana de SG de 13.8 meses (IC 95 %: 11.8 a 15.7) para atezolizumab vs 9.6 meses (IC 95 %: 8.6 a 11.2) para docetaxel. No obstante, al evaluar la incidencia de muerte en los grupos atezolizumab (271/425) y docetaxel (298/425), la diferencia fue marginalmente significativa (RR = 0.91; IC 95 %: 0.83 a 1.00; p = 0.049²). Adicionalmente se publicaron resultados de SG actualizados (7 meses adicionales de seguimiento), no preespecificados donde aún no se alcanzaba el número de muertes requerido para el análisis final de la población primaria (Fehrenbacher et al. 2018). Los resultados fueron similares a los descritos previamente (HR = 0.75; IC 95 %: 0.64 a 0.89; p = 0.0006), con medianas de SG de 13.8 meses (IC 95 %: 11.8 a 15.7) para atezolizumab y 9.6 meses (IC 95 %: 8.6 a 11.2) para docetaxel. Finalmente, en una siguiente publicación, se presentaron los resultados de SG para la población secundaria (n = 1225) luego de un seguimiento de 4 años (Mazieres et al. 2021). Estos resultados fueron similares a los de la población primaria. Con una mediana de seguimiento de 47.4 meses, se reportó un HR estratificado de 0.78 (IC 95 %: 0.68 a 0.89) y una mediana de SG de 13.3 meses para atezolizumab vs 9.8 meses para docetaxel. No obstante, la incidencia de muerte en los grupos atezolizumab (486/613) y docetaxel (496/612) fue similar (RR = 0.98; IC 95 %: 0.93 a 1.03, p = 0.439²). Cabe mencionar que en la publicación no se reportaron los IC 95 % de las medianas de SG estimadas en el análisis de la población secundaria.


Por otra parte, no se observaron diferencias en las características basales evaluadas entre los grupos de intervención ni en los primeros 850 y ni en los 1225 sujetos evaluados. Finalmente, no hubo diferencia en la SLP para el análisis de la población primaria (n=850) entre atezolizumab y docetaxel (HR = 0.95; IC 95 %: 0.82 a 1.10; p = 0.49).

¹ Estratificado por: nivel de PD-L1 (<1 % vs >1 %), número de quimioterapias previas (1 vs 2), histología (escamoso vs no escamoso)


² Calculado por el equipo técnico del IETSI.




Respecto a la seguridad, la frecuencia de EA serios fue similar entre atezolizumab y docetaxel, tanto en el análisis interino de la población primaria (31 % [194/609] para atezolizumab vs. 31 % [181/578] para docetaxel) (Rittmeyer et al. 2017), como en el análisis de la población secundaria luego de 4 años de seguimiento (33 % para atezolizumab vs. 32 % docetaxel) (Mazieres et al. 2021). Respecto a la discontinuación del tratamiento por EA, en el análisis de la población primaria, el 8 % del grupo atezolizumab y 19 % del grupo docetaxel discontinuaron el tratamiento por EA. En el análisis de la población secundaria luego de 4 años de seguimiento, las proporciones de discontinuación del tratamiento por EA se mantuvieron (9 % del grupo atezolizumab y 19 % del grupo docetaxel). Considerando que no se especifica el grado del EA que llevo a la discontinuación, que la valoración del EA la realiza el investigador y que el estudio es de etiqueta abierta, la confiabilidad en los resultados de eventos adversos se encuentra limitada.



Sobre la CV (Bordoni et al. 2018), no se observaron diferencias en el tiempo hasta el deterioro de la CV (HR = 0.94, IC 95 %: 0.72 a 1.24) o los síntomas (HR = 0.71; IC 95 %: 0.49 a 1.05; p = 0.0823) entre los grupos de tratamiento. Solo se presentó el cambio promedio con respecto al basal en la CV, la función física, la función del rol y síntomas, hasta el ciclo 5 y 6 (aproximadamente hasta el 3° a 5° mes), a pesar de que tener un mayor tiempo de seguimiento, lo que representa riesgo de sesgo de reporte. Es importante mencionar que, si bien se reportaron diferencias estadísticamente significativas en los ciclos 5 y 6, las diferencias en las puntuaciones promedios con respecto al basal a favor de atezolizumab fueron menores a 10 puntos, es decir no fueron, clínicamente relevantes.



Respecto a las limitaciones del ECA OAK, estas generan incertidumbre y reducen la confiabilidad en los resultados reportados. Así, la falta de enmascaramiento (diseño de etiqueta abierta) aumenta el riesgo de sesgo en la medición de los desenlaces; (más aún en desenlaces con componentes subjetivos como la CV o la discontinuación del tratamiento), dada la posibilidad de brindar un cuidado diferenciado de los participantes, brindar tratamientos adicionales y de manera distinta entre los grupos (observado en el estudio), o las diferencias en la percepción de los participantes del estudio frente al tratamiento recibido. Asimismo, su diseño de etiqueta abierta puede introducir riesgo de sesgo en la decisión de los participantes hacia recibir o no el medicamento en evaluación, lo cual puede estar relacionado con que 6 % de los participantes asignados al grupo quimioterapia, frente a 1 % de los participantes asignados a recibir atezolizumab no llegaron a recibir el tratamiento. Tomando en cuenta que la vía de administración y esquemas de tratamiento con atezolizumab y quimioterapia con



docetaxel fueron similares³, llama la atención que no se haya optado por enmascarar el tratamiento disminuyendo así el riesgo de sesgo en el estudio.

Otra de las limitaciones del ECA OAK es el incumplimiento de los supuestos del análisis estadístico. Dado que las gráficas de supervivencia de los pacientes que recibieron atezolizumab y docetaxel no cumplen con el supuesto de proporcionalidad de los Hazard (las curvas estuvieron superpuestas durante los primeros 4 meses, aproximadamente, luego se separan y tienden a juntarse nuevamente al final del estudio), no es apropiado el uso del modelo de riesgo proporcionales de Cox utilizado en el análisis estadístico del estudio OAK. Por ello, los resultados ven afectada su validez y no pueden ser interpretados, y, en consecuencia, debieron abordarse siguiendo las recomendaciones para el análisis de datos que no cumplen con estos supuestos (Batson, Greenall, y Hudson 2016; Hess 1995).

Además, llama la atención la inconsistencia entre los resultados del análisis de supervivencia global y la incidencia de muerte entre los grupos. Si bien los resultados mostraron una diferencia de 3.5 a 4.2 meses en la SG a favor de atezolizumab, los intervalos de confianza al 95 % de las medianas de SG de cada grupo estuvieron próximos con una diferencia de 0.6 meses en el análisis interino de la población primaria (13.8 meses, IC 95 %: 11.8 a 15.7 para atezolizumab y 9.6 meses, IC 95 %: 8.6 a 11.2 para docetaxel) o no se mostraron los IC 95 % para el análisis de seguimiento a los 4 años. A esto se le suma que el riesgo relativo (RR) de muerte, estimado por el equipo técnico del IETSI, fue marginalmente significativa en la evaluación de 21 meses de seguimiento de la población primaria (RR = 0.91; IC 95 %: 0.83 a 1.00)⁴ y fue no significativa en la evaluación de 4 años de seguimiento en la población secundaria (RR = 0.98; IC 95 %: 0.93 a 1.03)⁵ según los datos del estudio OAK. Adicionalmente a lo descrito, la empresa fabricante de atezolizumab participó en el diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis e interpretación de los datos lo cual ha mostrado que introduce riesgo de sesgo a favor de la intervención evaluada (Lundh et al. 2018). Por lo tanto, considerando estos aspectos para el desenlace de mortalidad (riesgo de sesgo por el diseño de etiqueta abierta, incumplimiento de los supuestos estadísticos, la proximidad en el IC 95 % y la no diferencia observada al estimar el RR de muerte, riesgo de sesgo por la participación de la empresa fabricante de atezolizumab) la confiabilidad en los resultados reportados por el estudio OAK es muy limitada y; en consecuencia, no se puede concluir con solvencia sobre la eficacia comparativa de atezolizumab frente a docetaxel.

³ Según la metodología descrita para el ECA OAK, atezolizumab se administró por vía intravenosa en una dosis fija de 1200 mg cada 3 semanas, y docetaxel se administró por vía intravenosa a 75 mg/m² cada 3 semanas (Rittmeyer et al. 2017).

⁴ Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: *csi 271 298 154 127*

⁵ Valor calculado por el equipo técnico del IETSI, comando en STATA: *csi 486 496 127 116*

Por otro lado, los participantes recibieron tratamientos por fuera del protocolo, posterior a la progresión de la enfermedad, lo cual afecta la validez interna del estudio. Estas otras terapias fueron: quimioterapia, inmunoterapia y/o terapia dirigida. El grupo quimioterapia recibió en mayor proporción inmunoterapia (17 % a 26 %) (principalmente nivolumab) que el grupo atezolizumab (4 % a 8 %), en contraste, el grupo atezolizumab recibió en mayor proporción quimioterapia (41 % a 46 %) (principalmente docetaxel) que el grupo docetaxel (31 % a 32 %). De esta forma, una proporción de pacientes del grupo atezolizumab recibió también docetaxel (25.9 %), lo que representa que el grupo atezolizumab recibió también el medicamento comparador del estudio a pesar de que no estaba permitido el cruce entre tratamientos. Por lo tanto, el haber recibido un tratamiento adicional, de diferentes tipos y proporciones, disminuye la validez interna del estudio y genera incertidumbre sobre el beneficio clínico de atezolizumab, dado que no se puede determinar que el efecto observado en los desenlaces evaluados, se debe a atezolizumab/docetaxel, a las otras terapias, o a la combinación de tratamientos.

Asimismo, existe sesgo de reporte, dado que no se presentaron los resultados numéricos de la evaluación de la CV, obtenidos hasta el final del seguimiento. Únicamente se presentaron los resultados hasta los ciclos 5 y 6 de tratamiento donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A todo ello se le suma que el financiador del estudio participó del diseño, recopilación, análisis e interpretación de datos, y redacción de informe. En este sentido, ambas limitaciones aumentan la posibilidad de sesgo a favor de atezolizumab.

Por otra parte, es relevante tomar en cuenta el costo de oportunidad del uso de atezolizumab. Actualmente, en EsSalud, la población objetivo dispone de quimioterapia como opción de tratamiento. El costo de tratamiento con docetaxel (quimioterapia) por un periodo de 6 meses oscilaría entre S/ 945 y S/ 13,230⁶. En ese sentido, considerando el costo del tratamiento con atezolizumab, también por 6 meses, sería entre 16 a 200 veces el costo de la quimioterapia; sin embargo, son necesarios análisis de costo-efectividad adicionales. Dado que la eficacia (mortalidad y CV) y seguridad de atezolizumab y quimioterapia no muestran con solidez una diferencia a favor de atezolizumab, y que la quimioterapia es actualmente una alternativa de tratamiento disponible en EsSalud, el uso de atezolizumab no sería una intervención costo-oportuna.

Así, con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) en EsSalud, los pacientes adultos con CPCNP, metastásico, sin mutaciones de los genes EGFR o ALK, que progresaron a la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino (población objetivo), cuentan con quimioterapia como opción de tratamiento; en línea con lo recomendado en las GPC internacionales, las

⁶ Costos del medicamento obtenidos del Observatorio de Precios de DIGEMID. Fecha de consulta: 01 de abril 2022. Se consultó por docetaxel de 20 mg/0.5 ml. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>. El esquema de tratamiento utilizado fue de 75 mg/m² cada 3 semanas, basado en lo descrito en el ECA OAK y tomando en consideración una superficie corporal de 1.75 (valor normal en adultos).

cuales consideran a la quimioterapia como una alternativa de segunda línea para la población de objetivo; ii) si bien el estudio OAK reportó resultados a favor de atezolizumab en la SG frente a docetaxel, estos no fueron consistentes con los análisis de incidencia de mortalidad en los grupos; iii) el estudio OAK presenta una serie de limitaciones que afectan la validez de dichos resultados (sesgo de realización introducido por el diseño de etiqueta abierta, tratamientos adicionales diferenciados entre los grupos, incumplimiento de los supuestos del análisis estadístico, potencial sesgo de reporte, riesgo de sesgo por la participación de la empresa fabricante de atezolizumab en el diseño, análisis en interpretación de los resultados); por lo que, la confiabilidad en estos resultados se ven seriamente limitada; iv) asimismo, los resultados del ECA OAK no mostraron diferencia entre atezolizumab y quimioterapia en términos de CV y EA; v) las tres ETS concluyeron que atezolizumab no es costo-efectivo frente a docetaxel en sus sistemas de salud; y solo aceptaron su uso gracias al acuerdo confidencial de precios con la industria; lo cual no es factible, hasta el momento, en el Perú; y vi) siendo atezolizumab una tecnología de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado con solvencia ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de atezolizumab para pacientes adultos con CPCNP, metastásico, sin mutaciones de los genes EGFR o ALK, que progresaron a la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez, Felipe Villar, Ignacio Muguruza Trueba, José Belda Sanchis, Laureano Molins López-Rodó, Pedro Miguel Rodríguez Suárez, Julio Sánchez de Cos Escuin, Esther Barreiro, et al. 2016. «Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the Diagnosis and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer». *Archivos De Bronconeumologia* 52 Suppl 1 (mayo): 2-62. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(16\)30198-3](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(16)30198-3).

American Society Cancer. 2021. «Lung Cancer Statistics | How Common Is Lung Cancer?» 2021. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>.

Batson, Sarah, Gemma Greenall, y Pollyanna Hudson. 2016. «Review of the Reporting of Survival Analyses within Randomised Controlled Trials and the Implications for Meta-Analysis». *PLOS ONE* 11 (5): e0154870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154870>.

Bordoni, Rodolfo, Fortunato Ciardiello, Joachim von Pawel, Diego Cortinovis, Thomas Karagiannis, Marcus Ballinger, Alan Sandler, et al. 2018. «Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *Clinical Lung Cancer* 19 (5): 441-449.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.011>.

CADTH. 2018. «Tecentriq for Non-Small Cell Lung Cancer – Details | CADTH». 2018. <https://www.cadth.ca/tecentriq-non-small-cell-lung-cancer-details>.

CENETEC. 2019. «Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México»,. <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-030-19/ER.pdf>.

Di Maio, Massimo, Paolo Chiodini, Vassilis Georgoulis, Dora Hatzidaki, Koji Takeda, Floris M. Wouters, Vittorio Gebbia, et al. 2009. «Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with Combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (11): 1836-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5844>.

EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacologico de EsSalud». 2022. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

FDA. 2021. «TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use.» https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761034s042lbl.pdf.

Fehrenbacher, Louis, Joachim von Pawel, Keunchil Park, Achim Rittmeyer, David R. Gandara, Santiago Ponce Aix, Ji-Youn Han, et al. 2018. «Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer». *Journal of Thoracic Oncology* 13 (8): 1156-70. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.039>.

GLOBOCAN. 2022. «Global Cancer Observatory. Cancer Today». 2022.
<http://gco.iarc.fr/today/home>.

Hanna, Nasser H., Bryan J. Schneider, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Laurie E. Gaspar, et al. 2020. «Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology*, enero. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03022>.

Hess, K. R. 1995. «Graphical Methods for Assessing Violations of the Proportional Hazards Assumption in Cox Regression». *Statistics in Medicine* 14 (15): 1707-23. <https://doi.org/10.1002/sim.4780141510>.

Lilenbaun R. C. 2022. «Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. Fecha de Acceso: 18/03/2022». 2022. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon%20&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=4#H515095393.

Lim, Jeong Uk, Chang Dong Yeo, Chin Kook Rhee, Yong Hyun Kim, Chan Kwon Park, Ju Sang Kim, Jin Woo Kim, Seung Joon Kim, Hyung Kyu Yoon, y Sang Haak Lee. 2018. «Overall Survival of Driver Mutation-Negative Non-Small Cell Lung Cancer Patients with COPD under Chemotherapy Compared to Non-COPD Non-Small Cell Lung Cancer Patients». *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13: 2139-46. <https://doi.org/10.2147/COPD.S167372>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2018. «Industry Sponsorship and Research Outcome: Systematic Review with Meta-Analysis». *Intensive Care Medicine* 44 (10): 1603-12. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>.

Mazieres, Julien, Achim Rittmeyer, Shirish Gadgeel, Toyoaki Hida, David R. Gandara, Diego L. Cortinovis, Fabrice Barlesi, et al. 2021. «Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials». *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 16 (1): 140-50. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.022>.

Midthun, David E. 2022. «Overview of the initial treatment and mayo prognosis of lung cancer. UpToDate. Accedido: 17/05/2022». https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer?search=cancer%20de%20pulmon%20de%20celulas%20no%20peque%C3%B1as&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4.

MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.

NCCN. 2022. «Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2022 - December 7, 2021». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.



NICE. 2018. «Atezolizumab for Treating Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer after Chemotherapy. Technology Appraisal Guidance [TA520]». NICE. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520>.

Pikor, Larissa A., Varune R. Ramnarine, Stephen Lam, y Wan L. Lam. 2013. «Genetic Alterations Defining NSCLC Subtypes and Their Therapeutic Implications». *Lung Cancer* 82 (2): 179-89. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.025>.

Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, E.F. Smit, C. Faivre-Finn, T.S. Mok, M. Reck, P.E. Van Schil, y M.D Hellman. 2020. «Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†». <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>.

Rittmeyer, Achim, Fabrice Barlesi, Daniel Waterkamp, Keunchil Park, Fortunato Ciardiello, Joachim von Pawel, Shirish M Gadgeel, et al. 2017. «Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial». *Lancet (London, England)* 389 (10066): 255-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).

SIGN. 2014. «Management of lung cancer. SIGN 137.» <https://www.sign.ac.uk/media/1075/sign137.pdf>.

SMC. 2018. «Atezolizumab (Tecentriq) for NSCLC». Scottish Medicines Consortium. 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-for-nsclc-fullsubmission-133618/>.

West Howard. 2022. «Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy - UpToDate». 2022. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy?sectionName=CHEMOTHERAPY-NAIVE&search=cancer%20de%20pul,on%20de%20celulas%20no%20peque%C3%B1as&topicRef=4639&anchor=H264507030&source=see_link#H2720694215.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla A. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 3 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Mesh] OR Non-Small[tiab] OR Nonsmall[tiab]) AND (Atezolizumab[Supplementary Concept] OR Atezolizumab[tiab] OR Tecentriq[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	162

Tabla B. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 3 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4705
	#2 Non-Small:ti,ab,kw	14580
	#3 Nonsmall:ti,ab,kw	9735
	#4 #1 OR #2 OR #3	14636
	#5 Atezolizumab:ti,ab,kw	1076
	#6 Tecentriq:ti,ab,kw	83
	#7 #5 OR #6	1077
	#8 #4 AND #7	352

Tabla C. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 3 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Atezolizumab OR Tecentriq [Words]	5