

Universidad de Costa Rica
Facultad de Farmacia



Informe Final de la Práctica Dirigida
Roche Servicios S.A

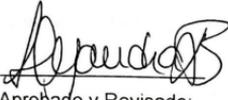
Promoción del acceso a terapias oncológicas innovadoras mediante la elaboración de dossiers de acceso para la inclusión de dichas terapias en los sistemas de salud de Costa Rica, Panamá, República Dominicana, El Salvador y Cuba desde Roche Servicios S.A

Estudiante: Jose Pablo Zúñiga Villalobos
Carné: B27493

Comité Asesor:
Coordinador de la Práctica Dirigida: Dr. Jorge Pacheco
Tutora del centro de práctica: Dra. Alejandra López
Tutora Académica: Dra. Alejandra Fernández

Enero - junio, 2019

"Esta Práctica Dirigida de Graduación fue aceptada por la Comisión de Trabajos Finales de Graduación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Licenciatura en Farmacia."



Aprobado y Revisado:

Dra. Alejandra López



Revisado por:

Dra. Alejandra Fernández

Roche Servicios, S.A.
Tutora en el centro de
práctica.



Revisado por:

Dr. Jorge A. Pacheco

Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
Tutora de la Práctica
Dirigida

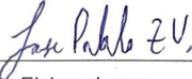


Revisado por:

Dr. Nils Ramírez

Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
Coordinador de la Práctica
Dirigida

Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
Lector



Elaborado por:

Jose Pablo Zúñiga

Villalobos

Estudiante

Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica

Zuniga, J. Memoria de Actividades y Trabajo de Graduación Final: Promoción del acceso a terapias oncológicas innovadoras mediante la elaboración de dossiers de acceso para la inclusión de dichas terapias en los sistemas de salud de Costa Rica, Panamá, República Dominicana, El Salvador y Cuba desde la empresa Roche Servicios S.A., Informe de Práctica Dirigida de Graduación para optar por el título de Licenciatura en Farmacia, Universidad de Costa Rica. San José; Costa Rica, 2019.

Comité Asesor: López Barquero A, Fernández Jiménez A, Pacheco Molina J.

Resumen:

La compañía Roche Servicios S.A, es una empresa pionera en terapias biotecnológicas y diagnósticos innovadores para distintas patologías como cáncer. El cáncer representa un problema para la Salud Pública, que puede evidenciarse en la alta incidencia y mortalidad a nivel mundial, en el aumento en los costos en salud, y en el limitado beneficio alcanzado con las terapias actuales, especialmente cuando se habla de estadios avanzados de la enfermedad. Lo anterior puede extrapolarse a la región de Centroamérica y Caribe pues esta incluye países en vías de desarrollo en los que el problema está presente también. La carencia de terapias que representen beneficios clínicos sostenidos provoca el interés científico en los sectores de la industria productora de medicamentos lo que provoca que dichas empresas inviertan esfuerzos en la investigación y creación de nuevas moléculas que prometen ser alternativas terapéuticas más efectivas y seguras.

Con el fin de que estas terapias puedan incursionar en el mercado, departamentos como *Medical Affairs* participan de las estrategias para lograr el acceso de las terapias. Para esto, sostienen conversaciones de índole científico con diversos pagadores dentro de los cuales se contempla a los prestadores de servicio de salud del sector público y privado. Si estos últimos deciden, después de la presentación de la data científica, incluir las mismas en listas oficiales o formularios terapéuticos, aseguran el reembolso a las industrias. Además permite que los pacientes tengan opciones terapéuticas alternativas.

El trabajo realizado se concentró en la planificación y elaboración de un soporte escrito para uso de los equipos de *Medical* que contuviera la información necesaria para respaldar el acceso a terapias para cáncer de pulmón y mama. Estos documentos llamados “dossiers de acceso” se elaboraron sobre la base de formulario de solicitud de inclusión para laboratorios farmacéuticos que tiene la Caja Costarricense del Seguro Social, debido a que Costa Rica es un referente en salud y este formulario incluye lineamientos robustos en cuanto a información que debería contener dichos documentos. Se considera que dicha base permite que los lineamientos pueden ser extrapolables a los países en estudio (Panamá, República Dominicana, Cuba y El Salvador).

La realización de los documentos requirió la revisión bibliográfica de la evidencia científica más relevante con respecto a las terapias en el contexto de la indicación médica planteada. El presente trabajo describe y discute los principales aspectos relacionados con la generación de este tipo de documentos, incluyendo implicaciones en cuanto a diseño y contenido de los mismos, con el fin de justificar su realización con el formulario antes mencionado y su aplicabilidad desde el marco de *Medical Affairs*.

Palabras clave: Acceso, sistemas de salud, Costa Rica, dossiers, inmunoterapias, cáncer, *Medical Affairs*

Índice de contenidos

Índice de figuras	6
Índice de tablas	9
I. Práctica Dirigida	10
1. Marco Teórico de la Práctica Dirigida	10
2. Objetivos de la Práctica Dirigida:	14
2.1. Objetivos Generales	14
2.2. Objetivos Específicos.....	14
3. Memoria de actividades realizadas por el estudiante:.....	15
II. Proyecto de Investigación	20
1. Justificación:	20
2. Objetivos de la investigación.....	25
2.1 Objetivo General:	25
2.2 Objetivos específicos:	25
3. Marco Teórico.....	27
3.1 Historia de la empresa Roche Servicios, S.A	27
3.2 Área Estratégica de la Industria Farmacéutica	29
3.3 Acceso al mercado farmacéutico (<i>Market Access</i>).....	36
3.4 Clientes externos o <i>Stakeholders</i> principales de la industria farmacéutica.....	39
3.5 Sistemas de salud en la región de Centroamérica y Caribe específicamente en Costa Rica, Panamá, República Dominicana, El Salvador y Cuba: Estructura y cobertura de los servicios de Salud Pública	42
3.6 Biotecnología, Medicina Personalizada, inmunoterapia y cáncer	51
3.7 Ensayos clínicos en terapias oncológicas: Enfoque clásico y nuevas tendencias	61
4. Metodología	65
5. Resultados y Discusión.....	68
5.1 Descripción General	68
5.2 Resultado de los dossier de acceso realizados para las áreas terapéuticas de interés.....	75

5.3	Discusión integral de los dossiers.....	114
5.4	Herramienta de evaluación de los Dossiers.....	119
6.	Conclusiones.....	125
7.	Recomendaciones:	127
8.	Bibliografía	129
9.	Anexos	147
	Anexo 1. Uso de Atezolizumab en conjunto con carboplatino y etopósido como primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas	147
	Anexo 2. Uso de Entrectinib como primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas para casos ROS1 positivos.	168
	Anexo 3. Uso de atezolizumab como primera línea para el tratamiento de cáncer de mamá triple negativo (PR/ER-, HER-).....	189
	Anexo 4. Evidencia de las encuestas para evaluar utilidad del dossier de entrectinib en NSCLC ROS1+ y del dossier de atezolizumab en SCLC.....	219
	Anexo 5. Encuesta para terapia de preferencia en TNBC	220

Índice de figuras

Figura 1. Ciclo de introducción de un producto al mercado.	33
Figura 2. Encabezado general para los documentos trabajados: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.....	76
Figura 3. Índice de los dossiers de acceso: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.	78
Figura 4. Descripción de la patología general del cáncer de pulmón y de las características generales más relevantes en cuanto a incidencia y factores de riesgo para el caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.	79
Figura 5. Sección de la contextualización del subtipo de patología: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.	80
Figura 6. Consideraciones sobre el medicamento: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.....	83
Figura 7. Evidencia de estudios clínicos que respaldan el beneficio de la terapia propuesta: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.	87
Figura 8. Validación del beneficio de la terapia mediante la sección de eficacia: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.	89

Figura 9. Gráficas de Kaplan Meier que muestran el impacto sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en el estudio IMpower 133, estudio pivotal para el caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para cáncer de células pequeñas en pacientes con estadio extensivo.	91
Figura 10. Sección del perfil de seguridad para el estudio IMpower 133, estudio pivotal para el caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.	93
Figura 11. Sección de análisis farmacoeconómico: Caso dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para cáncer de células pequeñas en pacientes con estadio extensivo.	94
Figura 12. Cierre del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas en estadio extensivo.	96
Figura 13. Índice de los dossiers de acceso: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.	97
Figura 14. Delimitación de la patología por subtipo específico: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.	98
Figura 15. Necesidad médica no cubierta a la que respondería la terapia: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.	99
Figura 16. Características de la terapia a la que responde el dossier: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para	

Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.	100
Figura 17. Evidencia de estudios clínicos que respalden el beneficio de la terapia propuesta: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.....	102
Figura 18. Sección del análisis farmacoeconómico: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.	104
Figura 19. Índice de los dossiers de acceso: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)	105
Figura 20. Encuesta de tendencia de prescripción por parte de los médicos oncólogos en la patología de cáncer de mama triple negativo para el uso en el caso del dossier de para atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)	107
Figura 21. Evidencia de estudios clínicos que respalden el beneficio de la terapia propuesta: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)	110
Figura 22. Encabezado de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier de atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)	120
Figura 23. Apartado de calidad del diseño de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier: atezolizumab	

en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC).....121

Figura 24. Apartado sobre el contenido del documento de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier: atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC).....122

Figura 25. Apartado sobre la adaptabilidad del documento de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier: atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC).....124

Índice de tablas

Tabla I. Requisitos Técnicos básicos para la inclusión de terapias en el sector público de los países seleccionados para los dossiers.....71

Tabla II. Comparación entre requisitos para solicitud de terapias en las listas oficiales.....72

I. Práctica Dirigida

1. Marco Teórico de la Práctica Dirigida

El sistema de producción social de la salud en nuestro país forma parte importante de los pilares del desarrollo de la sociedad costarricense, más aún en nuestro país que ostenta un régimen democrático. En este sistema existe un sistema de salud que tiene como objetivo principal proveer bienes y servicios que garanticen salud a toda la población. Como sistema, cuenta con apoyo de distintos entes del sector público o privado que velan por que se cumplan los requerimientos necesarios para que exista óptimo funcionamiento de dicho sistema. Uno de estos entes es el Ministerio de Salud (1).

De acuerdo con la legislación vigente, la ley general de la salud en su artículo 2, establece al Ministerio de Salud como el encargado de velar por la salud del estado. Asimismo, la ley de administración pública respalda las funciones de coordinador que tiene este ente en materia de salud. En 1960 se promulgó la ley de universalización del seguro de salud la cual responsabiliza a la Caja Costarricense de Seguro social a responder por los seguros de salud de la población. El sistema se complementa con otras instituciones públicas descentralizadas y semiautónomas, con ley y patrimonio propios como el Instituto Nacional de Seguros el cual brinda atención y seguros a quien cotice para sus servicios (1).

Estos y otros entes han logrado que Costa Rica permanezca a la vanguardia en cuanto a índices de salud en América Latina sin embargo, existen muchas deficiencias que aún deben solventar con el fin de que exista acceso a la salud por parte de toda la población y que las políticas respalden de mejor forma este sistema (2,3).

En cuanto al tema a la formación de profesionales capaces de hacerle frente a estas deficiencias y capaces de poder intervenir de manera efectiva en este sistema de salud, se puede hablar del papel que cumplen las universidades que son impulsadas por el estado con el fin de que retribuyan de alguna forma la inversión

y de esta manera se impulse el desarrollo. Dentro de las funciones del sistema de salud la participación de universidades estatales como la Universidad de Costa Rica se ve necesaria en tanto que forma parte de la regulación del desarrollo de salud. La Universidad de Costa Rica es reconocida como una de las instituciones que más calidad de profesionales de ciencias de la salud, gradúa. Constan también, otras formas de participación en el desarrollo de la salud como son los centros de investigación, análisis, o incluso los servicios de atención médica accesibles para muchas personas de escasos recursos, permiten que el impacto generado fortalezca la salud pública (1).

La carrera de Farmacia tuvo su origen con la creación de la Universidad de Santo Tomás en 1843, pasando después a ser impartida en la Facultad de Medicina, Cirugía y Farmacia en 1897, hasta que se creó el Colegio de Farmacéuticos en 1902 el cual tuvo a cargo la enseñanza de la profesión hasta que surgió la Universidad de Costa Rica en 1940 y en la cual se instauró como Facultad de Farmacia (2,3).

La Facultad de Farmacia tiene 122 años de trabajar en la formación de profesionales en salud con altos estándares de calidad, demostrando comprometida con la Acción Social y Investigación, así como con la mejora de la Salud Pública y el desarrollo socio-económico del país, tiene como objetivo formar ciudadanos profesionales con características que le permitan volverse en el *“especialista en medicamentos y productos de interés sanitario, capacitada para contribuir con la investigación y desarrollo, producción, control de calidad, regulación, promoción, dispensación, aplicación, evaluación y optimización del uso de los medicamentos, cosméticos, productos naturales, equipo y material biomédico y artículos farmacopeicos”* (4). En esta misma línea se puede decir que el objetivo de la carrera es desarrollar estudiantes capacitados.

Para poder optar por el título de grado en la Universidad de Costa Rica, el Reglamento de Trabajos Finales de Graduación, establece en su artículo 1 que: *“... será necesario cumplir con todos los requisitos que el Estatuto Orgánico y los planes de estudio correspondientes establezcan, y realizar un trabajo final de graduación”* (5,6).

Luego de completar en su totalidad el programa de estudios, los estudiantes para optar por el grado de Licenciatura deben cumplir además como las con las Normas Complementarias de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica sobre los trabajos finales de graduación, en el cual se establecen los requisitos para preparación de los documentos previos a la graduación (6).

En el capítulo II, artículo 3 se menciona que la Facultad de Farmacia ofrece opciones para el trabajo final de graduación: Tesis de Graduación, Seminario de Graduación, Proyecto de Graduación y Práctica Dirigida de Graduación; en donde cualquiera de las modalidades posee un documento escrito, en el caso de Práctica Dirigida este documento se le denomina Informe Final de la Práctica Dirigida cuya redacción, presentación y defensa pública se siguen las disposiciones que establecen esta norma y además el Reglamento de Trabajos Finales de Graduación (6).

Por su parte, la Práctica Dirigida de Graduación consiste en la aplicación de los conocimientos teórico-prácticos adquiridos por el estudiante en instituciones, o empresas ya sean públicas o privadas, contando con la aprobación de la respectiva escuela, en este caso, en la Facultad de Farmacia el centro de práctica debe aprobarse por la Comisión de Trabajos Finales de Graduación. La práctica está programada para realizarse durante un periodo de 6 meses que generalmente va de enero a junio de cada año y se inicia el primer día hábil del mes de enero. Finalmente, como parte del proceso de práctica dirigida se implementa un proyecto para solventar una necesidad del centro de práctica, el cual se presenta en forma escrita y de forma oral en una ponencia pública (6).

En el contexto expuesto se desarrolla la práctica profesional que se documenta en las siguientes páginas. Este documento constituye una exposición conceptual y práctica de la experiencia desarrollada como estudiante del último año de la carrera de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

Inicialmente se contextualiza la experiencia y el tema que se desarrolló en la práctica, desarrollando los antecedentes académicos y teóricos de la misma. Luego

se exponen los principales elementos del producto de investigación durante la práctica, incluyendo por supuesto la respectiva discusión con su análisis y conclusiones.

2. Objetivos de la Práctica Dirigida:

2.1. Objetivos Generales

2.1.1. Integrar y aplicar los conocimientos teóricos y prácticos adquiridos en la carrera de Licenciatura en Farmacia impartida en la Universidad de Costa Rica, como herramienta complementaria para la ejecución de labores propias del campo farmacéutico en el área estratégica de industria en Roche Servicios S.A.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Integrar conocimientos teórico-prácticos adquiridos en la carrera de Licenciatura en Farmacia con la realidad en la que se desarrollan las actividades desde el departamento de *Medical Affairs* en una industria farmacéutica, a través del intercambio de criterios y opiniones como resultado del contacto con integrantes del equipo de trabajo y con profesionales afines que permitan afianzar y desarrollar habilidades blandas.

2.2.2. Participar en la medida de lo posible, en las tareas cotidianas del área estratégica de la industria farmacéutica, específicamente en *Medical Affairs*, con el fin de establecer posibles labores del farmacéutico en esta área y así poder reconocer aportes que pueden favorecer al enfoque estratégico y a la solución de problemas específicos.

2.2.3. Conocer distintas áreas de la industria farmacéutica en relación principalmente con el área estratégica, mediante distintos foros de discusión, reuniones con otros profesionales de otras áreas y actividades complementarias con el fin entender mejor el funcionamiento de la industria farmacéutica.

2.2.4. Estimular la capacidad investigativa por medio de realización de un proyecto de investigación que responda a las necesidades de la empresa y promover su divulgación.

3. Memoria de actividades realizadas por el estudiante:

En esta sección se discuten las actividades realizadas durante la pasantía en Roche Servicios S.A

Tabla I. Actividades realizadas durante la Práctica Dirigida

Semana	Tema
1 (7-11 de enero)	<ul style="list-style-type: none"> • Introducción a la empresa: Lectura de documentos oficiales y realización de entrenamientos empresariales sobre recursos humanos.
2 (14-18 de enero)	<ul style="list-style-type: none"> • Asignación del primer tema de estudio: Inmunoterapia y cáncer de pulmón. • Investigación sobre inmunología general, inmunoterapia y sus avances. • Reunión con la Tutora de la empresa para discutir el <i>Timeline</i> de la realización de los proyectos.
3 (21-25 de enero)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de las diferentes patologías de cáncer de pulmón y los enfoques terapéuticos que existen. • Repaso sobre interpretación de estudios clínicos. • Estudio del material sugerido sobre las patologías de cáncer de pulmón y la realización de los módulos empresariales relacionados con la inmunoterapia específica existente para tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). • Sesión de entrenamiento con <i>Medical Manager</i> de Pulmón. • Planteamiento general del abordaje para la realización del dossier.
4 (28 de enero-1° de febrero)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio y búsqueda de artículos farmacoeconómicos sobre cáncer en el tema de SCLC. • Búsqueda bibliográfica que señala el impacto del SCLC en los sistemas de salud, así como el impacto del cáncer.
5 (4-8 de febrero)	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación del primer avance (6 feb) con respecto al trabajo sobre el dossier de atezolizumab en SCLC • Reunión con el encargado de acceso de la región (7 feb) en donde se discutieron temas básicos de las funciones de acceso en una empresa • Reunión con <i>Medical Scientific Liaison</i> (MSL) de la región, anteriormente encargada de cáncer de pulmón (7

	<p>feb) para discutir su rol, funciones y naturaleza de las reuniones con clientes externos</p>
<p>5 (11-15 de febrero)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reunión con dos MSL de la región para discutir funciones y su papel en etapas previas al lanzamiento de un producto. (11 feb) • Reunión con la <i>Gerente de País</i> (departamento de ventas) en Costa Rica (12 feb) con el fin recibir explicación de la estrategia usual a seguir con Comité Central de Farmacoterapia de la CCSS e información necesaria a presentar • Revisión bibliográfica sobre evidencia clínica del atezolizumab en la indicación propuesta (SCLC)
<p>6 (18-22 de febrero)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Participación actividad del 20 aniversario de Herceptin® con miembros de la filial y pacientes • Presentación del segundo avance (19 feb) con respecto al trabajo sobre el dossier de atezolizumab en SCLC a <i>Medical Manager</i> de Pulmón • Reunión con representante de acceso y anteriormente miembro del departamento de Mercadeo (19 feb) para conocer sobre su evolución, contextualización del área estratégica de la industria farmacéutica. • Participación de un foro de discusión de Pharma (19 feb): Foro con <i>Medical Managers</i>, representantes de Ventas y Acceso para explicación sobre la dinámica, funciones y evolución en el área estratégica. • Presentación del tercer avance (20 feb) con respecto al trabajo sobre el dossier de atezolizumab en SCLC
<p>7 (25 de febrero-1° de marzo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reunión virtual con tutora de la pasantía y tutora universitaria (26 feb) para discutir sobre la naturaleza de los proyectos y parte de la metodología a seguir • Presentación final (28 feb) con respecto al trabajo sobre el dossier de atezolizumab en SCLC a tutoras y MSL de cáncer de pulmón con el fin de recibir retroalimentación • Realización de correcciones y sugerencias del sobre el dossier de atezolizumab en SCLC

<p>8 (4-8 de marzo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realización entrenamiento de Farmacovigilancia y Política de Calidad de la empresa • Estudio para la realización del segundo proyecto de dossier: entrectinib en pacientes con NSCLC ROS1+ • Estudio sobre preparación de protocolos y manuscritos científicos • Estudio sobre patología de NSCLC, diagnóstico, epidemiología, biomarcadores, estudios clínicos
<p>9 (11-15 de marzo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio para la realización del segundo proyecto de dossier: entrectinib en pacientes con NSCLC ROS1+ • Participación en charla sobre la Enfermedad Renal Crónica impartida por el Disease Area Team que está a cargo de Renal • Sesión de evacuación de dudas con respecto al estudio de los temas del segundo proyecto (NSCLC ROS1+) • Estudio sobre patología de NSCLC, diagnóstico, epidemiología, biomarcadores y estudios clínicos relacionados. • Sesión de revisión y análisis sobre los avances realizados para el proyecto de graduación. (Revisión de objetivos, justificación, y otros aspectos).
<p>10 (18-22 de marzo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo sobre el segundo proyecto: entrectinib en pacientes con NSCLC ROS1+ • Sesión sobre el departamento de Asuntos Regulatorios: Discusión sobre las funciones del departamento de regulatorios y su organización. • Sesión con representante de Recursos Humanos para discusión sobre los perfiles de integrantes de los <i>Disease Area Teams</i> • Sesión de Seguimiento de los Proyectos de graduación • Desarrollo del segundo Proyecto sobre entrectinib en NSCLC. (Trabajo sobre el entregable)
<p>11 (25-29 de marzo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo del segundo Proyecto sobre entrectinib en NSCLC. (Trabajo sobre el entregable) • Sesión sobre el departamento de Operaciones Clínicas: Funciones, países de la región en los que se realizan estudios e innovación en los nuevos esquemas para los estudios clínicos.
<p>12 (1-5 de abril)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo del segundo Proyecto sobre entrectinib en NSCLC ROS1+. (Trabajo sobre el entregable)

	<ul style="list-style-type: none"> • Discusión con las tutoras del centro de práctica los instrumentos diagnósticos de evaluación de los proyectos y realización de las correcciones pertinentes.
13 (8-12 de abril)	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación final del trabajo sobre el dossier de Entrectinib en NSCLC ROS1+ • Trabajo sobre las correcciones del Segundo proyecto • Reunión con representante del Disease Area Team de cáncer de mama para definir los tópicos a tratar en el tercer proyecto • Asistencia a reunión para definir el presupuesto del segundo cuarto de año a destinar a los distintos <i>Disease Area Teams</i> y otros miembros de <i>Medical Affairs</i> • Reunión con la tutora universitaria en función de en función de alinear expectativas y resolución de dudas
14 (15-17 de abril)	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo en el proyecto de graduación • Reunión con un agente de Acceso y políticas públicas: Discusión sobre documento de indicadores en salud del continente, la visión sobre políticas públicas y el papel de la industria en el acceso a terapias
15 (22-26 de abril)	<ul style="list-style-type: none"> • Asignación de material y proyecto para el tercer proyecto sobre cáncer de mama • Estudio para el tercer proyecto de cáncer de mama • Reunión con la encargada de ventas y licitaciones de la región con el fin de establecer qué requisitos piden los países de interés en cuanto a inclusión de terapias en ministerios de salud y otros entes de índole público.
16 (29 de abril-3 de mayo)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio/trabajo sobre el tercer proyecto para cáncer de mamá: Dossier de atezolizumab en cáncer de mama triple negativo (TNBC)
17 (6-10 de mayo)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio/trabajo sobre el tercer proyecto para cáncer de mamá: Dossier de atezolizumab en cáncer de mama triple negativo (TNBC)
18 (13-17 de mayo)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio/trabajo sobre el tercer proyecto para cáncer de mamá: Dossier de atezolizumab en cáncer de mama triple negativo (TNBC)
19 (20-24 de mayo)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio/trabajo sobre el tercer proyecto para cáncer de mamá: Dossier de atezolizumab en cáncer de mama triple negativo (TNBC).

	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo sobre el proyecto de investigación
20 (27-31 de mayo)	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo sobre el proyecto de investigación • Presentación final del trabajo sobre el dossier de atezolizumab en cáncer de mama triple negativo • Asistencia a módulo de Introducción a la farmacoeconomía con énfasis en desarrollo de evaluaciones económicas
21 (3-7 de junio)	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo sobre el proyecto de investigación • Discusión con una persona de Acceso sobre los modelos de evaluación de medicamentos por parte de entes como NCCN y ESMO • Reunión virtual con la Tutora Académica
22 (10-14 de junio)	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajo sobre el proyecto de investigación • Reunión virtual con la Tutora Académica
23 (17-21 de junio)	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación de los dossiers realizados en la empresa y retroalimentación por parte de los <i>Disease Area Teams</i> involucrados en los proyectos. • Realización de un módulo de acceso
24 (23-28 de junio)	<ul style="list-style-type: none"> • Realización de un módulo de acceso • Validación de curso de buenas prácticas de ensayos clínicos

II. Proyecto de Investigación

1. Justificación:

El cáncer forma parte de un grupo de enfermedades cuya mortalidad e incidencia va en aumento. El impacto que causa este grupo de enfermedades que amenazan el desarrollo humano, la economía y que implican un gran esfuerzo por parte de los gobiernos pareciera no disminuir (7). Estimaciones recientes refieren un aumento a 18.1 millones de casos nuevos y 9.6 millones de muertes en 2018. 1 en 5 hombres y 1 en 6 mujeres a nivel mundial desarrollan cáncer durante su vida. 1 en 8 hombres y 1 en 11 mujeres mueren de esta enfermedad. A nivel mundial el número total de personas que son sobrevivientes después de 5 años de haber sido diagnosticados (prevalencia a 5 años) está estimado en 43.8 millones (8). En el caso de la región de Latinoamérica y Caribe se obtuvo datos de 1.41 millones de nuevos casos de cáncer y 672 758 muertes aproximadamente para el año 2018 (8).

En congruencia con lo que demuestran las estadísticas, el aumento en la incidencia se debe a distintos factores que incluyen el crecimiento de la población y la prevalencia cambiante de ciertas causas de cáncer relacionadas con el desarrollo social y económico. Esto es particularmente cierto en las economías de rápido crecimiento, donde se observa que la pobreza, las infecciones, la falta de acceso a la información sobre la adecuada prevención, detección y demás controles, y la inadecuada infraestructura médica de los sistemas de salud para la cobertura adecuada, generan diferencias importantes en detección comparados con estilos de vida más típicos de los países industrializados (8,9). Esfuerzos por combatir algunos de los factores de riesgo que pueden reducir la incidencia de la región han sido insuficientes y la cifra va en aumento (8,9).

Los intentos por lograr encontrar terapias más efectivas contra el cáncer han generado grandes inversiones por parte de centros de investigación especializados, gobiernos, universidades y empresas farmacéuticas, que son las encargadas directas de la creación de estas terapias (9,10,11). Estas industrias farmacéuticas, como resultado de avances tecnológicos y médicos han enfocado su búsqueda en

obtener herramientas diagnósticas más sofisticadas y nuevas terapias para el cáncer. Estas terapias al basarse en modernos mecanismos de acción y al tener algunas ventajas como menor toxicidad con respecto a las terapias clásicas (quimioterapia e irradiación) (12), pueden responder a necesidades específicas de los pacientes. Este tipo de enfoque recibe el nombre de medicina personalizada (13,14).

Muchas empresas farmacéuticas han dirigido sus esfuerzos al enfoque de medicina personalizada. La idea ha sido impulsada por la visión de "medicamento correcto, paciente correcto, momento adecuado", particularmente en áreas terapéuticas como la oncología y la neurociencia (13,14). En ese sentido, la búsqueda ha estado direccionada a adaptar un tratamiento tan individualizado como la enfermedad lo permita. La medicina personalizada se basa en la identificación de información genética, epigenómica y clínica que permite avances en la comprensión de cómo características genómicas únicas de una persona los vuelve vulnerables a ciertas enfermedades (14). Bajo este contexto las terapias dirigidas han tomado relevancia, esto de la mano con avances médicos y tecnológicos.

Un ejemplo claro de terapias dirigidas involucra a los inmunoterapéuticos, los cuales surgen con la oportunidad de abrirse espacio en un mercado con terapias inefectivas o con toxicidades importantes reportadas (15). Aun así, este tipo de terapias representan grandes retos para las empresas y para los gobiernos, en parte debido a los costos que implica su manufactura, los nuevos diagnósticos que acompañan estas terapias, el tener mercados más reducidos, y por otra parte la necesidad de modificaciones en algunas políticas regulatorias de presupuesto en salud, esto último por parte de los gobiernos (13). Por estas razones que tienden a involucrar aspectos económicos, los procesos para acceso de estas terapias tienen que funcionar de manera eficiente, tratando de optimizar recursos de la mejor forma, pero sin dejar de lado el hecho de que son los pacientes quienes más se ven beneficiados de estas terapias. Para estos casos se pueden recurrir a los análisis farmacoeconómicos, los cuales son una herramienta sumamente útil (16).

La industria farmacéutica tiene entre sus funciones construir dichas estrategias de acceso para estos medicamentos innovadores. El conocimiento del entorno de

salud específico (entes proveedores de salud de los países, los mercados, las regulaciones pertinentes, entre otros aspectos), permite construir estas estrategias de forma racional (17).

El área estratégica, conocida como *Disease Area Team* (DAT), es la que se encarga de planificar y ejecutar estas estrategias con ayuda de otras áreas de la compañía como *Medical Affairs* (departamento médico), *Government Affairs* (acceso) y los representantes de campo conocidos como *pharmaceutical sales representatives*. En el caso del *área médica y de información científica* para el trabajo de campo se cuenta con la función de *Medical Scientific Liaisons* (MSL). Por esta razón se dice que el DAT involucra el enlace entre los clientes externos y la industria, y dentro de la industria el enlace entre investigación y desarrollo y el área comercial (18). El correcto enlace, utilizando las estrategias más apropiadas permite como resultado que esas terapias innovadoras sean incluidas en los diversos sistemas de salud de los países, ya sea en listas oficiales de medicamentos, para el sector público o privado. Además, el mismo permite generar credibilidad en el gremio de prescriptores de que las terapias son efectivas y seguras (18).

En esta misma línea, el compromiso de las industrias con la educación médica continua (EMC) forma parte también de un componente educativo importante para con los profesionales de salud y los médicos que serán encargados de utilizar esa información que brindan las industrias en la medida en que van adoptando estas nuevas terapias. Esta necesidad de mantener educados a los profesionales de salud y a los mismos miembros de la empresa, así como los elevados precios de las terapias, el cambio en los clientes externos debido a las nuevas dinámicas de mercado, el aumento de flujo de una gran cantidad de información, e incluso la especificidad de esas terapias, hace que la labor del equipo de *Medical Affairs* se vuelva indispensable para las farmacéuticas. La comunicación con líderes de opinión, el manejo de información clínico-científica y generación de evidencia médica son otras de las funciones claves de este equipo (18).

Por otro lado, ya que entes rectores de los sistemas de salud de los países son los encargados de gestionar la situación actual en cuanto a temas sanitarios, establecer prioridades en cuanto a posibles tratamientos y diagnósticos, e incluso

definir la lista oficial de medicamentos, según las necesidades específicas de la población, tiende a ser importante la relación que establezcan las empresas farmacéuticas con dichos entes (18). Esta relación, basada en parte en la correcta transmisión de la información científica, puede hacer que un ente evaluador o tomador de decisión, abogue por una terapia específica (19). Sin embargo, esta elección para inclusión de terapia debería de tomar en cuenta muchos factores, lo cual a veces no es posible por diversos factores como el tiempo para evaluación y el presupuesto. Por ejemplo, en el caso particular de un formulario terapéutico oficial medicamentos, los encargados de seleccionar qué medicamentos deben de estar en la lista, buscan incluir las terapias que respondan a las necesidades esenciales de una población dejando de lado necesidades particulares de algunos pacientes (20,21). En este contexto, los entes de salud de los países reciben distintas solicitudes para inclusión de nuevas terapias que respondan a necesidades específicas, estas realizadas por laboratorios farmacéuticos cuyas terapias después de haber probado eficacia y seguridad, podrían valorarse para determinar si representan opciones superiores y factibles con respecto a las que actualmente existen dentro de esas listas (22).

La facilidad para que estas terapias ingresen a listas oficiales o incluso sean añadidas como opciones de tratamiento, depende muchas veces de la correcta transmisión de información científica por parte de los laboratorios y de que los entes evaluadores de terapias que forman parte prestadores de servicios de salud puedan realizar valoraciones para las que se tomen el tiempo adecuado y realicen el análisis integral pertinente. Dado que muchas veces los miembros de los comités evaluadores de terapias son profesionales de la salud y a veces su tiempo es limitado por la naturaleza de su profesión, las reuniones con los miembros de *Medical Affairs* no permiten en algunos casos, llevarse a cabo con suficiente tiempo; lo que suscita que se desarrollen entregables con los que los dichos evaluadores pueden explorar las propuestas.

Comentado lo anterior, se tiene el presente trabajo de investigación, que tiene como objetivo la elaboración de documentos de referencia, llamados dossiers de acceso, con información científica concerniente a inmunoterapias novedosas entrantes o nuevas indicaciones de inmunoterapias anteriormente aprobadas, pertenecientes a

la empresa Roche Servicios S.A, para patologías específicas, con el fin de utilizarlos como recursos para la validación de su posible inclusión en los sistemas de salud de los países de Centroamérica y el Caribe específicamente en Costa Rica, República Dominicana, Panamá, Cuba y El Salvador.

2. Objetivos de la investigación

2.1 Objetivo General:

Elaborar documentos de referencia o *dossiers* de acceso con información científica concerniente a inmunoterapias novedosas entrantes o nuevas indicaciones de inmunoterapias anteriormente aprobadas para patologías de cáncer de pulmón y de mama específicas, con el fin de utilizarlos como recursos para la validación de su posible inclusión en sistemas de salud de los países de Centroamérica y el Caribe.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Crear documentos o *dossiers* de acceso con base en revisiones bibliográficas de la información científica de productos o terapias específicas de la empresa Roche Servicios S.A (atezolizumab, entrectinib), enfocados a la validación de la utilización tratamientos inmunoterapéuticos contra distintos tipos de cáncer con el fin de transformar la práctica clínica.

2.2.2 Promover la incursión de terapias innovadoras a la región de Centroamérica y el Caribe mediante la facilitación de documentos para presentación de información de carácter científico, para uso del equipo de *Medical Scientific Liaisons*, *Medical Managers* y en última instancia para el equipo de acceso encargado de las estrategias de inclusión.

2.2.3 Contextualizar el enfoque del *dossier* según la perspectiva o los requerimientos de los países de la región de Centroamérica y Caribe específicamente en los países de Costa Rica, Panamá, República Dominicana, El Salvador y Cuba con el fin de facilitar su inclusión en los sistemas de salud.

2.2.4 Contrastar terapias anteriores y nuevas mediante estudios de distintos tipos, incluyendo temas sobre eficacia, seguridad, farmacoeconomía y estudios de utilización, si están disponibles, en las indicaciones específicas, con el fin de esclarecer acerca del posible beneficio que ofrecen estas terapias.

2.2.5 Analizar la data colocada en los dossiers y contrastar con la perspectiva clínica.

2.2.6 Plantear una herramienta mediante la cual se pueda medir la utilidad de los documentos elaborados con el fin de hacer posibles modificaciones.

3. Marco Teórico

3.1 Historia de la empresa Roche Servicios, S.A

La industria farmacéutica Roche se funda en el año 1896 en Basilea, Suiza por el empresario Fritz Hoffmann – La Roche, quien en compañía de otros colegas la crea pensando en el futuro de los productos farmacéuticos de calidad e innovadores. Fue de los primeros en reconocer que la manufactura y comercialización a gran escala de los medicamentos podría impactar positivamente a la salud mundial mediante la atención de muchos pacientes. Desde este momento la empresa ha evolucionado y se ha convertido en una de las empresas líderes en cuanto a mercados e investigación de medicamentos biológicos, pudiendo así promover el acceso de terapias nuevas, efectivas y más seguras a la población (23).

Su primer medicamento creado, para combatir problemas de tiroides logró suficientes recursos para que la empresa creciera e incorporara nuevos productos en su portafolio que le permitieron crear nuevas plantas en ciudades clave como Alemania, Nueva York, Londres y San Petersburgo en 1914. Se fue constituyendo como una de las primeras farmacéuticas multinacionales en diversificar portafolio ofreciendo nuevas terapias en áreas como quimioterapia, antimicrobianos, enfermedades del sistema nervioso central, vitaminas, cosméticos y equipo diagnóstico para algunas enfermedades de importancia clínica. Posterior a esto y al lanzamiento del producto Valium® en 1963, la empresa obtuvo autonomía para expandir sus operaciones por todo el globo (23).

Roche sufrió varias reestructuraciones con las que fue instaurándose como empresa biotecnológica. Actualmente cuenta con dos divisiones; primeramente, *Roche Pharmaceuticals*, que se centra en convertir la excelencia científica en medicamentos eficaces para los pacientes. Combina la investigación de vanguardia, el desarrollo clínico, fabricación y operaciones comerciales. Dichas operaciones de *Roche Pharma* se dan con el apoyo de Roche en Suiza como casa matriz, Genentech en los Estados Unidos, Chugai en Japón, y el de más 150 socios en todo el mundo. Las áreas terapéuticas en las que se enfoca esta empresa son

neurociencias, oncología, enfermedades infecciosas, inmunología, hematología, hemofilia, oftalmología y enfermedades respiratorias (24).

Por otro lado, se tiene a *Roche Diagnostics*, la cual se encarga desarrollar herramientas diagnósticas que acompañan en algunos casos a las terapias. Parte los objetivos de *Roche Diagnostics* es dar seguridad a los profesionales de salud mediante dichas herramientas diagnósticas, permitir a los médicos tomar las decisiones correctas en cuanto a terapias para sus pacientes en el momento adecuado; permitir a las personas tener un mejor control sobre su salud y bienestar; dar a los pagadores y a los responsables políticos la confianza de que están invirtiendo en las soluciones adecuadas para los pacientes y el futuro de la atención médica. Los diagnósticos modernos reducen los costos al disminuir los problemas de salud subsiguientes, reduciendo la hospitalización y evitando tratamientos innecesarios. El futuro de la salud sostenible depende de los diagnósticos (25).

Las capacidades investigativas de Roche y los enfoques terapéuticos y diagnósticos le permiten a la empresa manejar gran cantidad de información científica lo que le facilita posicionarse como empresa líder de biotecnológicos (26). El enfoque de medicina personalizada por el que optó Roche en áreas como oncología permitió que el foco principal de atención actual sea la búsqueda de terapias más efectivas y seguras para cáncer. Para esto se han basado en plataformas tecnológicas de síntesis y *screening*, química combinatoria, modelos tridimensionales, genética, genómica, proteómica y bioinformática. Aun así, distintas terapias para otro tipo de patologías fuera de oncología, se conservan gracias a los planes robustos para estos productos maduros.

Actualmente Roche se encuentra en más de 100 países con afiliadas que responden a regiones específicas y que tienen como objetivo cubrir estas regiones gestionando adecuadamente insumos y demás. En Costa Rica, se encuentran las oficinas centrales de la filial de Roche Centroamérica y Caribe (Roche CAC), las labores y acciones de la filial se dirigen hacia todos los territorios o países que conforman la región desde su traslado en el año 1973. Dentro de los países que conforman la región, y en los cuáles existen operaciones, se puede mencionar primeramente a los países que conforman Centroamérica los cuales son:

Honduras, Panamá, El Salvador, Costa Rica, Nicaragua y Guatemala. Además con respecto al Caribe se tiene a: Antigua y Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, Bermuda, Cayman Islands, Cuba, Curacao, Granada, Guyana, Haití, Jamaica, República Dominicana, Isla Santa Lucía, Isla Sint Maarten, Saint Kitts and Nevis, Suriname, Trinidad y Tobago, Turk and Caicos Islands (27).

3.2 Área Estratégica de la Industria Farmacéutica

En Roche CAC, al igual que en muchas otras empresas farmacéuticas, existen distintos departamentos que permiten una adecuada distribución de funciones para lograr llevar a cabo los objetivos, dadas las metas propuestas para un determinado momento. Además de los departamentos de investigación y desarrollo y el de producción, se tienen otros enfocados en áreas estratégicas y de soporte del negocio (28). Dentro de esta última área, se puede mencionar el departamento de Finanzas (contabilidad, adquisiciones y *controlling*), el departamento de *Legal & Compliance*, el de Recursos Humanos, el de Comunicaciones y el de Administración (29). El área estratégica por su parte, cuenta con departamentos como *Governments Affairs*, *Business Operations*, *Ventas*. Además de un departamento de *Medical Affairs* en el cual se encuentran subdepartamentos con enfoque más clínico y farmacotécnico como *Clinical Operations*, *Regulatory Affairs*, y los departamentos de Calidad y de Farmacovigilancia.

Recientemente se formaron nuevas agrupaciones, producto de un nuevo modelo de trabajo, que incluye miembros de distintos departamentos para trabajar con mayor foco y de manera conjunta sobre las áreas terapéuticas que abordan el portafolio de productos de la empresa. Estos grupos de trabajo denominados equipos de área terapéutica o *Disease Area Teams* (DATs) cuentan con gerentes médicos, de acceso y de comercial (mercadeo). Los miembros de este equipo buscan crear oportunidades y aportar, cada uno desde su enfoque, al área terapéutica específica de la que estén a cargo. Esto permite que haya un flujo de información constante de manera que todas las personas estén enteradas de los temas a tratar en un momento dado. Roche apostó por esta estrategia sin dejar de lado el trabajo por objetivos, la autogestión y el trabajo en equipo con el fin de nutrir

dichas estrategias que van de la mano con la sostenibilidad y crecimiento de la compañía y de sus productos.

Las funciones dentro del grupo de *Disease Area Teams*, así como en *Medical Affairs*, pueden llevarse a cabo por profesionales de la salud como médicos, microbiólogos, farmacéuticos, entre otros. El papel de los agentes de campo dentro y fuera de los *Disease Area Teams* y de otros departamentos de *Medical* (como por ejemplo los antes mencionados *MSLs*) permiten que exista el enlace entre la parte interna de la empresa y los clientes externos pudiendo ser estos: Pacientes, médicos u otros profesionales de salud, asociaciones de pacientes, pagadores, instituciones públicas y privadas (18). Más adelante se discutirá el papel de estos clientes externos.

Por otro lado, las empresas farmacéuticas más competitivas a lo largo de los años se han encargado de generar y recolectar gran cantidad de datos y crear nuevas tecnologías digitales en el proceso para el manejo de esta información. Este concepto conocido como *Big Data* se refiere a la gran cantidad de información creada por la digitalización, que se consolida y analiza mediante tecnologías específicas. La generación y análisis de grandes volúmenes de datos del mundo real y la comunicación de la evidencia científica son parte importante de la ayuda que brindan las empresas a profesionales de salud y otros clientes externos. Desde el punto de vista de atención médica esto es útil para mediante estos datos individuales o poblacionales, prevenir epidemias, curar enfermedades, reducir costos, y permite facilitar un poco la comprensión del mundo sanitario tan complejo (30, 31).

Este cambio reciente en los canales de comunicación de la información científica con los clientes externos que toman las decisiones clave sobre compras y demás, se han dificultado. Se evidencia esto con medicamentos que no alcanzan las expectativas internas de las empresas. Por esta razón, las empresas líderes en el mercado han mejorado los departamentos de *Medical Affairs*, los cuales desde su amplio conocimiento sobre el producto y la patología a la cual responde el producto pueden volverse en un departamento indispensable dada esta era de *Big Data* (31). En ese sentido, se puede decir que dentro de *Medical Affairs* se encuentra el área

de una compañía farmacéutica, diagnóstica o de dispositivos de índole médica que interactúa con los médicos y otros profesionales de la salud que utilizan o están involucrados en investigaciones relacionadas con las empresas (32).

La investigación en esta área tiene dos objetivos principales los cuales involucran:

1. Transformar la gran cantidad de datos / información en conocimiento sobre el producto y su uso apropiado, para la comunicación externa.
2. Recopilar y transformar datos sin procesar, puntos de datos y aportes de clientes externos en información y conocimiento sobre la necesidad médica no satisfecha, para uso interno (33).

Por estos motivos, los miembros de *Medical Affairs* deben estar bien posicionados para generar y presentar conocimiento científico de alta calidad al mercado y educar a las partes interesadas sobre los productos innovadores. Esto, sumado a que los médicos ya están reduciendo su dependencia y credibilidad ciega en los representantes de ventas y recurriendo a fuentes de información más científicas, hacen necesaria la función de comunicación y educación de este departamento (34). Otras de las funciones en el marco de las “comunicaciones” supervisadas por el departamento de Asuntos Médicos, involucra las respuestas a solicitudes de información sobre el uso actualmente aprobado y el uso no indicado en los insertos, publicaciones, información de seguridad y educación médica independiente constante (35).

Un equipo experimentado de Asuntos Médicos puede vincular los resultados científicos y clínicos con los resultados de los pacientes, agregando valor en cada etapa del desarrollo de un medicamento. Cuando se discute un nuevo compuesto potencial con médicos, pagadores y líderes de opinión, por ejemplo, los equipos de Asuntos Médicos recopilan información vital sobre su necesidad médica insatisfecha y las necesidades de los pacientes en las primeras etapas del proceso de desarrollo de medicamentos. La información que obtienen a lo largo del tiempo puede mejorar el conocimiento sobre el entorno y el planteamiento de estrategias de comunicación de mensajes científicos, generación de tácticas médicas y la creación de una fuerte ventaja competitiva al ayudar a las empresas a diseñar programas y lanzamientos clínicos más efectivos. Con sus roles estratégicos

basados en: comunicar evidencia científica, proporcionar información estratégica basada en el mercado para el desarrollo de medicamentos y la gestión del portafolio, y supervisar el esfuerzo para producir *Big Data* y evidencia del mundo real; pueden realmente impactar el futuro de la práctica clínica (31).

Otra visión más a lo interno de una compañía describe *Medical Affairs* como un enlace entre investigación y desarrollo y su contraparte comercial. Inicialmente se habían separado las funciones entre estos dos departamentos, con el fin de reducir la influencia comercial en los esfuerzos de investigación y desarrollo. Con el nuevo enfoque de trabajo en equipo y enlace de estrategias se facilita la transición de las drogas desde la fase de investigación y desarrollo hasta la comercialización (18).

Así como la parte estratégica de una empresa tiene validez, es importante recordar la parte de soporte en la cual entran áreas como Asuntos Regulatorios, que se encargan de construir la estrategia regulatoria y preparar y someter los registros sanitarios de las nuevas terapias con el fin de que estén disponibles para poder utilizarse en la región en los tiempos programados. En este sentido, a Asuntos Regulatorios le concierne establecer una relación estrecha con las personas encargadas de la estrategia médica (por ejemplo, el prelanzamiento y lanzamiento) con el fin de poder coordinar los tiempos para que el registro y que las aprobaciones se consigan dentro de las fechas programadas o incluso antes para que las actividades estratégicas se puedan dar de manera fluida (28). Asimismo, otra de las áreas de soporte involucra a Farmacovigilancia que se encarga del manejo de los reportes de reacciones adversas con respecto a las terapias de una empresa y vela por la seguridad post comercialización de cada una de sus moléculas (Ver figura 1.) (36). *Clinical Operations* es otra de las áreas que tiene un papel importante en tanto que se encarga de la parte de la validación de terapias mediante estudios clínicos que con el fin de buscar la incursión de las mismas al mercado, por esta razón esta área es conocida como el pilar del desarrollo de nuevas drogas (37).

Por otro lado, en el ciclo de vida de un producto, el mismo pasa por varias etapas. Primeramente, se tienen las fases de investigación y desarrollo que involucran la búsqueda de una molécula con potencial activo, después el desarrollo, el *testing* y de manufactura para obtener un producto. Después del primer descubrimiento, se

llena una forma para protegerlo llamada patente. Posterior a esto se realizan estudios preclínicos para probar la toxicidad del fármaco, antes de ponerlo en una serie de ensayos en humanos llamados ensayos clínicos como se mencionó anteriormente. Estas pruebas deben probar si la droga es efectiva y funciona según lo previsto, sin un perfil de efectos adversos desfavorable. Si el medicamento demuestra eficacia y seguridad clínica en estos ensayos, puede someterse ante una entidad regulatoria para ser aprobado y comercializado después. Cuando está siendo comercializado puede hacerlo con un monopolio proporcionado por la patente de protección (38). Como las patentes tienen un tiempo de expirar las compañías farmacéuticas se ven forzadas a utilizar estrategias para disminuir los tiempos de desarrollo de los productos. A este tiempo se le conoce como *time to market*. Este tiempo debe de contemplar posibilidades como las del retraso en los tiempos de aprobación ya que esto depende de entes externos a la empresa. En la Figura 1. se muestra un proceso simplificado para el ciclo de introducción al mercado para un producto.

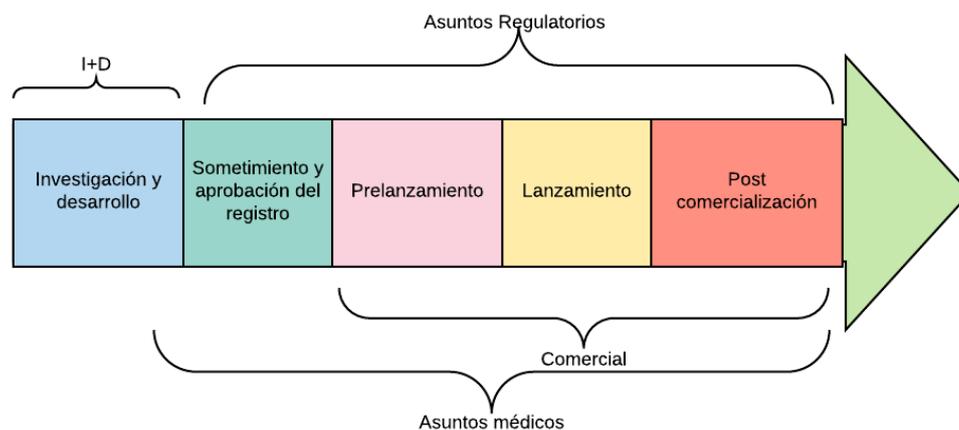


Figura 1. Ciclo de introducción de un producto al mercado.

Retomando el marco de acción del equipo de *Medical Affairs*, equipo cuyo rol es de relevancia para este trabajo de investigación, se pueden mencionar ciertas funciones que se realizan durante el ciclo de vida de la figura 1, es decir, funciones realizadas desde el punto de vista de acceso, de operaciones clínicas, creación de estrategias y posicionamiento de los productos en los mercados. Los equipos de *Medical Affairs* intervienen desde la fase de investigación y desarrollo mediante el

acercamiento al *pipeline* particular de la empresa, la participación de la creación de publicaciones científicas, interpretación de información del mismo carácter, investigación y comunicación de información de relevancia tomando en cuenta los antecedentes que sostienen la necesidad de una nueva terapia en particular (39).

La realización de actividades como *advisory boards* (AB), las cuales acompañan el proceso de incursión de una terapia al mercado también suelen realizarse comúnmente durante todas las etapas del ciclo del producto. Los AB pueden ser de índole médica o comercial e incluyen reuniones con expertos ajenos a la empresa para favorecer el intercambio de ideas con expertos, de forma tal que se robustezca la estrategia de acuerdo a la etapa del ciclo en la que se encuentra el producto. Con ayuda de los AB y de otras actividades como soporte a congresos científicos se obtiene información sobre productos o patologías particulares (18, 40).

En el prelanzamiento, el cual generalmente incluye el tiempo que va de 24 a 12 meses antes de que se comercialicen las terapias, se llevan a cabo distintas tácticas para mejorar la comprensión de los líderes de opinión y personas que participan en el desarrollo de las guías terapéuticas en cuanto a los mecanismos de la enfermedad, el racional de su utilización y otra información en relación con el tratamiento. Para esto se estudia el conocimiento base de estos líderes y se plantea un intercambio de información que asegure el entendimiento de las drogas propuestas. Parte de estas estrategias de educación externa incluyen presentaciones de la data en congresos, ABs y reuniones con investigadores clínicos que permiten establecer entre otras cosas reforzar relaciones con los clientes externos (*stakeholders* externos) clave. La principal función de *Medical Affairs* en esta fase, más allá de un soporte médico, recae en establecer un plan de comunicación que comparta los datos de prueba fundamentales de los estudios clínicos y la generación de proyectos en donde se puedan optimizar tácticas como identificación temprana de barreras médicas de acceso, generación de publicaciones y facilitación del desarrollo de guías de tratamiento en línea con la estrategia de lanzamiento general (18, 40).

Durante el prelanzamiento, la unidad de información médica (una división de *Medical Affairs*) también tiene un rol fundamental en el monitoreo constante de la literatura científica relacionada a los productos de lanzamiento para prepararse ante preguntas específicas sobre el producto, así como preguntas generales sobre el espacio competitivo (41).

La educación interna durante este período debe centrarse en la fuerza de ventas y la función de los mercados administrados para asegurar un lanzamiento exitoso. Claramente, estos grupos necesitan conocer información sobre la indicación y las necesidades no satisfechas en el mercado. Estas partes interesadas deben estar bien informadas con respecto al estado de la enfermedad, el fármaco en desarrollo, los datos de los ensayos y los estudios en curso. Las actualizaciones del mercado relacionadas con la inteligencia competitiva deben continuar siendo recopiladas y proporcionadas a las partes interesadas relevantes (41).

A su vez, el período de lanzamiento es variable, pero generalmente incluye el tiempo de 12 meses antes de que la terapia esté en el mercado. Durante la fase de lanzamiento, el objetivo de *Medical Affairs* es asegurarse de que los prescriptores tengan una comprensión clara de los datos de los estudios clínicos y del uso adecuado del medicamento. El alcance de los líderes de opinión debe centrarse más en el producto en sí mismo que en la patología. Como tal, el intercambio científico debería incluir cada vez más información sobre los atributos específicos de la terapia y las percepciones de los médicos sobre el perfil del medicamento. Los datos de estas interacciones pueden ayudar a determinar la estrategia para una mayor difusión a fin de prepararse para el lanzamiento al mercado. La educación externa a través de congresos y consejos asesores también debe ampliar el intercambio científico para incluir más información sobre el producto para *stakeholders* clave. La publicación de datos de prueba que diferencien el producto de sus competidores es crítica y debe ocurrir en esta etapa (41).

Después del lanzamiento, se implementan estrategias para confirmar la eficacia y seguridad del medicamento en el entorno clínico, guiar el uso adecuado en las subpoblaciones antes exploradas, desarrollar nuevas indicaciones y abordar inquietudes de seguridad específicas, participar de la planificación y análisis de los

estudios de utilización, lidiar con datos del mundo real generados en esta etapa y cumplir con los compromisos reglamentarios. En esta parte de postcomercialización no se separan los esfuerzos conjuntos con el personal de asuntos regulatorios para la sostenibilidad del dossier de registro, comunicación de información para cambios post registro. Además se plantea la necesidad de trabajar más de la mano con departamentos como el de farmacovigilancia con el fin de que haya un intercambio de información bidireccional que permita entre otros aspectos, asegurar la confianza y el bienestar de los pacientes en relación con el uso del producto (42).

3.3 Acceso al mercado farmacéutico (*Market Access*)

Con respecto a la incursión de terapias cada vez más personalizadas y por ende algunas veces más costosas en los mercados, se ha cambiado un poco el abordaje y la forma en la que se plantean las estrategias de acceso, en tanto que la visión clásica basada en pocas variables como precio y reembolso, no es fácilmente extrapolable para este tipo de mercado farmacéutico. En esta línea, se puede decir que la visión anterior involucra el compromiso con médicos, farmacias y organismos reguladores para lograr mayor consumo de producto. Sin embargo, en el enfoque más reciente, tomando el concepto de que el “acceso al mercado” es un proceso que asegura que los pacientes tengan acceso continuo al producto, al precio correcto, requiere que las empresas se familiaricen con los nuevos *stakeholders* externos que dictan las dinámicas de mercado. Estos *stakeholders*, que se discuten en secciones posteriores, han provocado la destinación nuevas fuerzas de trabajo para que estos procesos de acceso sean efectivos (17).

La adaptación de nuevos procesos de acceso evolucionó en los últimos 5 o 10 años debido al aumento de los costos de salud por la crecida prevalencia de enfermedades crónicas, la incidencia de otro tipo de enfermedades como cáncer y el aumento en la población geriátrica. Además, los precios de las nuevas terapias, de la mano con el desarrollo de la biotecnología, la mejora en los sistemas de salud ha favorecido estos escenarios. Otra de las razones involucra cuestiones de presupuesto pues las autoridades de salud, tienen más rigurosidad en las evaluaciones del valor de los productos lo cual modifica variables como pagos y reembolsos con el fin de darle espacio a nuevos productos. Para este último caso

la implementación de precios de referencia y los genéricos son estrategias relativamente recientes para lograr la asequibilidad de los productos (17).

El balance entre un modelo de negocios viable y el acceso a los medicamentos por parte de los pacientes sigue siendo uno de los principales retos para las industrias farmacéuticas y los entes encargados de políticas de salud. La industria farmacéutica continúa jugando un rol muy importante en la economía mundial y esto se puede ver reflejado en cifras. Por ejemplo, para el año 2015 se obtuvieron 742 billones de dólares de ganancia a partir de medicamentos vendidos por 500 compañías farmacéuticas y de biotecnología. Proyecciones estiman crecimiento económico de un 6.3% por año desde el año 2016 para alcanzar 1.12 trillones para el 2022. Dado que preocupaciones subyacentes con respecto al aumento del gasto en salud por parte de los países en respuesta de los altos precios y los mercados más reducidos, este panorama ha generado que se implementen políticas de contención de costos por parte de pagadores, gobiernos y aseguradoras (43).

Existen estrategias para intentar contener costos en salud tales como el copago de los pacientes y acuerdos de riesgo compartido entre otros. La fijación de precios de los medicamentos forma una parte importante de estas estrategias, para esto incluyen controles indirectos de precios, controles de beneficios, precios de referencia, restricciones presupuestarias para los médicos, pautas de prescripción, y límites de promoción entre otras. Por esto es necesario que las empresas realicen de forma adecuada análisis de fijación de precios tomando en cuenta factores externos e internos. Una encuesta sobre el mercado farmacéutico arrojó resultados que indican que cerca de dos tercios de las empresas farmacéuticas no tienen procesos efectivos de optimización de precios. El término anterior se refiere al proceso por el cual los fabricantes de productos farmacéuticos buscan optimizar los beneficios de cualquier producto farmacéutico dado, creando así la inversión para el futuro e investigación en tecnologías innovadoras destinadas a beneficiar pacientes (43).

Uno de los conceptos que tiene relevancia mencionar es el de *economía de la salud* el cual involucra el análisis relacionado con cuestiones de eficiencia, efectividad, comportamiento en la producción y el consumo de los bienes y servicios de salud.

A grandes rasgos, los entes que tienen estas funciones evalúan el funcionamiento de los sistemas sanitarios y los factores que pueden afectar la salud. El mercado de salud del Reino Unido es uno de los ejemplos que se puede mencionar pues este cuenta con el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) el cual tiene un rol pivotal como tomador de decisión en cuanto a la evaluación de nuevas tecnologías en salud. Cuando NICE llega a una conclusión positiva sobre el uso de un producto farmacéutico en particular, en el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés), existe un requisito legal para que esté disponible si el médico lo considera clínicamente adecuado. Evaluadores en tecnologías de salud conocidos también como *HTAs* por sus siglas en inglés, se hacen muy valiosos a la hora de tomar acción sobre las nuevas terapias por esto muchos entes decisores se nutren de sus herramientas de análisis. Los estudios farmacoeconómicos son una de estas (18).

La farmacoeconomía es una subdisciplina de la economía de la salud y se basa en análisis del valor de los medicamentos casi siempre al compararlos con otros medicamentos o intervenciones en salud. Esto lo hacen por medio de estrategias de análisis de costo-efectividad, costo-beneficio, costo-utilidad, minimización de costos entre otras. Los resultados de estos análisis se dan en términos de variables definidas por consenso como los *años de vida ajustados por calidad* (QALYs, por sus siglas en inglés) y otras utilidades, que son interpretados por los HTAs para a fin de cuentas ayudar a la toma de decisiones en salud que permitan una asignación óptima de recursos limitados (44). Sin embargo, la farmacoeconomía se basa en beneficios a largo plazo, mientras que los médicos miembros de comités evaluadores de medicamentos generalmente se ven obligados a buscar ahorros inmediatos (45). En el caso de patologías como cáncer se vuelve valioso el análisis desde la farmacoeconomía pues la mayoría de las terapias implican costos que deberían evaluarse desde las vertientes clínicas, económicas y humanísticas, con tal obtener predicciones de los beneficios reales de esas posibles intervenciones (46).

El área de estudio de los entes evaluadores de tecnologías sanitarias se conoce como HEOR (*Health Economics and Outcomes Research*). A nivel mundial existe ISPOR, uno de estos entes enfocado justamente en esta área de estudio (HEOR),

y brinda información de utilidad, junto con herramientas para facilitar la toma de decisiones en cuanto a temas de salud (47). Por todo lo anterior, las industrias tienen en estos casos una responsabilidad de recolección y generar datos sobre economía de la salud con el fin plantear estrategias con las que se puedan respaldar sus terapias para que estas pasen este tipo de filtros evaluadores y puedan ser introducidas al mercado (18,46).

Una vez que los productos están en el mercado, las funciones de las empresas en el marco del *Market Access* irán enfocadas a lograr sostenibilidad de los productos. Para esto mantienen conversaciones con las entidades regulatorias sobre el valor de los mismos y negociaciones para el reembolso. Lo anterior aplica para mercados desarrollados mientras que en el caso de mercados que están en vías de desarrollo, las funciones que pueden realizar los equipos de *Market Access* requieren más esfuerzos pues la estrategia de mercado no está suficientemente desarrollada y apenas están fundando sus cimientos. Las políticas de salud y el panorama regulatorio se vuelve más complejo en los mercados emergentes lo que suscita que estos equipos procesen información y manejen el conocimiento apropiado sobre su contexto de mercado en que se encuentran y puedan identificar los *stakeholders* clave con tal de solidificar los mercados (17,32). Dichos stakeholders se discuten en la sección posterior.

3.4 Clientes externos o *Stakeholders* principales de la industria farmacéutica

El nuevo entorno sanitario y comercial ha generado un set diverso de *stakeholders* que son de interés para los diferentes departamentos de una industria farmacéutica. El estudio de sus necesidades y de sus interdependencias es un reto complejo que deben asumir las industrias con el fin de lograr los mayores beneficios del mercado y promover el acceso a terapias beneficiosas. Dentro de las nuevas figuras con las que los equipos de *Medical Affairs* deben interactuar se encuentran: (17)

- Pagador: Participa en las negociaciones sobre el precio y el reembolso de los medicamentos en sistemas de salud tanto públicos como privados. Las agencias de evaluación de tecnologías en salud se encargan de asesorar a

los pagadores en cuanto a dicho reembolso y en cuanto a decisiones sobre inclusión de terapias en formularios (18). Los pagadores participan también en la generación de protocolos y en los comportamientos de prescripción de distintos médicos. Por eso se dice que son indispensables para el acceso de una terapia al mercado. La interacción de los equipos de trabajo de una compañía con estos grupos externos de interés permite conocer más el entorno en el que se desenvuelve una terapia nueva y las necesidades médicas.

- **Pacientes:** Son quienes se ven beneficiados por las terapias. Actualmente han cambiado su dinámica y ahora tienen mayor conocimiento sobre las modalidades de tratamiento. Además, demandan justificaciones de los precios especialmente en el caso de pagos de bolsillo (*out of pocket*, por sus siglas en inglés). Por otra parte, exigen mayor efectividad en las terapias. Actualmente, las asociaciones de pacientes demandan educación sobre las terapias y participan en la retroalimentación dada a los equipos médicos. En la misma línea, los clínicos actuales plantean incluir en los reportes de resultados análisis de los *patient reported outcomes* (PROs), los cuales toman en cuenta el estado de los pacientes con respecto a distintas dimensiones (física, mental, emocional, social entre otras). Este tipo de datos que se incluye con más frecuencia en los estudios, permite generar información que puede ser analizada por los miembros de *Medical Affairs* con el fin de mejorar aspectos relacionados con la práctica clínica y con calidad de vida de estos pacientes (48).
- **Farmacias:** Estos grupos podrían influir en el acceso a los medicamentos mediante el control de la disponibilidad del producto en el mercado minorista o en casos de pagos de bolsillo (*out of pocket*, por sus siglas en inglés). En estos casos se estaría hablando incluso de un mercado privado. En los casos de reembolso las farmacias también podrían influir, a la hora de elegir la marca dependiendo de sus necesidades particulares y las de la población a la que brindan servicios. Al entender comportamientos de dispensación y asegurando rotación de los productos se puede obtener un producto exitoso.

- Médicos y líderes de opinión clave (*KOL*, por sus siglas en inglés): Son quienes prescriben los productos de la industria farmacéutica o influyen en dicha prescripción. Anteriormente el papel de los líderes de opinión era sumamente relevante pues de cierta forma participaban convenciendo a otros prescriptores de que terapia utilizar en caso de existir varias opciones de tratamiento. Actualmente la tendencia a la austeridad en la población prescriptora ha influido en su comportamiento de prescripción en una medida considerable. A medida que *Medical Affairs* se esfuerza por pasar tiempo de calidad con estos importantes canales tradicionales existe una necesidad de buscar áreas de interés con tal de lograr de alguna forma difundir información que puedan replicar a favor de tecnologías de salud innovadoras planteadas por los equipos a cargo.
- Cuerpos gubernamentales y agencias regulatorias: Se encargan de la aprobación de los medicamentos y de las políticas de salud por las cuales se rigen los distintos sistemas de salud. Además, trabajan estableciendo los lineamientos por los que las empresas farmacéuticas se tienen que regir, por ejemplo, al hablar de casos como fijación de precios y reembolsos esperados. Una de las tareas de los entes regulatorios es dar la decisión final sobre la autorización de mercado después de concluir las negociaciones de reembolso con las empresas. En estas se resuelven las negociaciones acerca el precio máximo y el nivel de reembolso. Cuando hay reclamaciones específicas las autoridades pueden retrasar o retirar del mercado el producto. Es importante mencionar que estas negociaciones se llevan de forma diferente dependiendo del país. El conocimiento en temas gubernamentales es muy importante para *Medical Affairs* pues de esta forma se aseguran el poder entender el entorno regulatorio y sanitario en el que se plantea posicionar una terapia (38).

3.5 Sistemas de salud en la región de Centroamérica y Caribe específicamente en Costa Rica, Panamá, República Dominicana, El Salvador y Cuba: Estructura y cobertura de los servicios de Salud Pública

Esta sección está enfocada en la descripción general de la organización del sector público de salud de los países en estudio. No se pretende enfatizar en indicadores de salud específicos; sin embargo, se contextualiza a grandes rasgos el entorno evaluador en el que las inclusiones de nuevas tecnologías tendrían lugar.

Un sistema de salud es la suma de todas las organizaciones, instituciones y recursos cuyo objetivo principal consiste en mejorar la salud. Un sistema de salud necesita personal, financiación, información, suministros, transportes y comunicaciones, así como una orientación y una dirección generales (49). A grandes rasgos tienen tres objetivos: Volver accesibles y asequibles para los pacientes; controlar el gasto público y promover incentivos por la innovación en temas de salud (43). Un sistema de salud funciona operativizando y ejecutando directrices planteadas mediante un modelo sanitario, entendiéndose como modelo “el conjunto de criterios o fundamentos doctrinales e ideológicos en los que están cimentados los sistemas sanitarios”, en él se determinan aspectos como: población receptora, quién financia el sistema, prestaciones que se van a dar, actuaciones y competencias de la salud pública y autoridades sanitaria (50).

Desde los años 90s la reforma en los sistemas de salud de algunos países en Latinoamérica y Caribe ha estado enfocada en aumentar acceso a la salud para la población, disminuir la inequidad y proveer de protección financiera. Los esfuerzos constantes de los gobiernos por disminuir el impacto en los cambios demográficos y epidemiológicos se han considerado deficientes en muchos de los países de la región. Por esta razón reformas planteadas han prometido hacerle frente a estos cambios que modifican la salud. Es ese sentido, dos modelos básicos diferentes y opuestos de reforma han sido implementados: el modelo de cobertura universal de salud (UHC, por sus siglas en inglés) y el modelo universal único de sistema de salud o sistema universal de la salud (SUS). Las características esenciales del primer modelo involucran la existencia de un sistema de salud, que es modificado

por la introducción de la competencia que depende del pagador y proveedor, la elección de los compradores, y los planes de servicios de salud precalificados (51).

En este marco, los seguros, pudiendo ser públicos o privados, deben de promover solvencia de mercados, más que todo al pensar que ciertas necesidades en salud no soportadas por el poder adquisitivo no llegan a representar mercados particularmente importantes en regiones como Latinoamérica. El otro caso de sistema de salud se basa más en principios de justicia social y derechos sociales universales. Está caracterizado por estar financiado por ingresos fiscales del estado, con los cuales el mismo tiene la obligación de cubrir las necesidades básicas de salud de toda la población (51). En este modelo se reconoce la atención en salud como un derecho, independientemente de su posibilidad individual para pagar por esta atención (52).

Ahora bien, el contexto de los sistemas de salud en países de la región latinoamericana es importante en tanto que muchas de las gestiones sanitarias que permiten la inclusión de terapias nuevas para los sistemas, se ven permeadas según los antecedentes y el entorno particular de cada país en que se toman las decisiones. En esta línea, la política en salud de estos países ha ido variando, esto respondiendo a aspectos políticos, económicos y sociales. Se pueden enmarcar elementos importantes para planteamiento de reformas a los sistemas de salud, que puedan solventar las necesidades e inequidades que actualmente existen todavía países en vías de desarrollo como los de la región. Estos elementos involucran: los *stakeholders* clave y específicos del contexto del país, los sistemas de salud previos, y la presión que ejercen los sectores públicos y privados, la cobertura pública, las aseguradoras, la organización institucional y la importancia y consciencia relativa de la salud pública (51).

En este contexto, la mayoría de los modelos de salud de países de la región de Centroamérica y Caribe reúnen aspectos del modelo *Bismarck*, el cual mediante una especie de acuerdo entre empleados, sindicatos y el estado, procuraba que mediante contribuciones o impuestos, empleados y empleadores tuvieran acceso a planes de seguro cubiertos por la seguridad social (53). El resto de la población recibía atención limitada por parte de los ministerios de salud, organizaciones sin

fines de lucro y universidades. Asimismo, el rol de los Ministerios de Salud desde el pasado ha involucrado funciones como la de ser el ente regulador del sistema de salud en cuanto a lo público y a lo privado. Tal y como lo hace ahora, este se encargaba de temas de salud pública y de brindar la atención médica a sectores desprotegidos por la seguridad social (51). Los servicios privados y las aseguradoras privadas surgieron tiempo después. Esto dio paso a sistemas cada vez más mixtos o duales en la región (54).

La cobertura y el acceso a la salud eran y siguen siendo dependiente de factores socioeconómicos y barreras geográficas en los países. Las reformas de salud realizadas en los países de la región se suscriben a los dos modelos básicos presentados previamente (UHC y SUS), pero con particularidades dependiendo de la situación propia de cada uno. Por ejemplo, algunos países latinos como Costa Rica cuyo sistema de salud funciona bien, han sufrido un período de reforma de salud neoclásica/neoliberal como resultado de los programas de ajuste instrumentado por el Banco Mundial. Esto no ha solventado problemas de segmentación ni financiamiento de los servicios de salud (51).

Con respecto al modelo SUS, sus orígenes se relacionan con políticas adoptadas del *Sistema Nacional de Salud* de Inglaterra y el modelo sanitario *Beveridge*, el cual sugiere que la buena atención en salud debe de estar disponible para todos independientemente del grado de poder económico. Para esto, estrategias como el financiamiento por impuestos son necesarias para la sostenibilidad del sistema. El estado se instaure como principal proveedor de servicios, por esta razón regula de mejor forma los servicios, plantea procedimientos y controla costos. En América Latina se implanta como reforma en países con períodos de transición entre democracia y dictaduras. Uno de estos países principales bajo este modelo es Cuba cuyo modelo de salud, ha influido en las reformas para establecer SUS en otros países de la región (51).

Cuba

En Cuba el estado es quien regula fondos y provee los servicios de salud. El SUS se organiza en tres niveles administrativos: nacional, provincial y municipal. El

Ministerio de Salud Pública tiene que velar por la salud pública y los niveles de atención. Así también se involucra con las políticas de salud, la investigación y el desarrollo de ciencias médicas y las interacciones con industrias farmacéuticas. Es importante mencionar que 96% del gasto en salud es gasto público. A pesar de los difíciles momentos en la economía de Cuba con respecto a la pérdida del financiamiento de la Unión soviética en los 90's y el embargo estadounidense, el poderoso apoyo político del gobierno a la población y el enfoque en la salud y educación, le permitió a Cuba lograr resultados excepcionales en indicadores sanitarios así como altos estándares en ciencias de salud, tecnología y recursos humanos (51).

Pese a esto, el modelo dominante actual en la región latinoamericana es el UHC el cual, presentado como reforma financiera, se basa en ver la salud como otro sector económico; el cual se beneficiaría de la competencia para mejorar la calidad de los servicios y la contención de costos. Con ayuda de fondos para salud, gestores de los fondos y varios proveedores de servicios se puede lograr esto. La tendencia de este modelo es a impulsar la introducción de aseguradoras de salud privadas. Los requerimientos de este sistema tienen que ver con la habilitación de beneficios de salud a precios razonables y la provisión tiene que estar enfocada al individuo. La educación para la salud, la promoción y la prevención están enfocadas, en el mejor de los casos, en la persona mientras que las acciones de salud pública llevadas a cabo por el estado junto con las decisiones sobre subsidios para los mercados (51).

Las aseguradoras privadas tienen como objetivo poder cubrir parte de las necesidades de las personas a las que el sector público no puede cubrir. Al introducirse en sistemas de salud de la región con el fin solventar estas deficiencias, la responsabilidad del estado por regular la actividad de estas, la oferta y demás cuestiones relacionadas con sus servicios y modalidades de seguro, hace que sea importante legislación concerniente al mercado de seguros. Esto incrementa las responsabilidades del estado lo que puede ser traducido en una cobertura mayor o por lo menos eso es lo que se propone. Esta opción de aseguradoras privadas ofrece formas de pago que incluyen copagos en las que el asegurado debe de pagar un porcentaje del valor del servicio médico total. Esto funciona en caso en que el pago de bolsillo no es posible para la persona necesitada del servicio (51).

Cuba tiene una modalidad particular a la hora de la toma de decisiones en cuanto a qué medicamentos pueden incluir en sus listas oficiales entre otras cuestiones de salud. El presupuesto que tienen para destinar para salud en parte sale de donaciones que están a cargo de países como Rusia. En Cuba se define anualmente la lista oficial de medicamentos y el presupuesto a destinar para servicios de salud en general (55). Es importante tomar en cuenta el acceso a salud para la población en Cuba es casi del 100%. El anuario demográfico de Cuba del 2017 incluye que cerca de 11 221 060 de habitantes (56). Según información brindada por personal de ventas de Roche, la inclusión de medicamentos en Cuba se da como consecuencia de negociaciones económicas con las autoridades encargadas.

Costa Rica:

Costa Rica es uno de los países con sistemas de salud más robustos en Latinoamérica. Cuenta con un modelo de salud que se acerca más al enfoque de sistema de salud de cobertura universal (UHC) (51). A su vez, el sistema de salud, que está a cargo del Ministerio de Salud, incluye un sector público y uno privado. El sector público está dominado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), institución autónoma encargada del financiamiento, compra y prestación de la mayoría de los servicios personales. La CCSS se financia con contribuciones de los afiliados, los empleadores y el Estado. Esta entidad presta servicios en sus propias instalaciones o realiza contrataciones a prestadores del sector privado con los que establece contratos denominados "compromisos de gestión". El sector privado que existe con fines de lucro se financia sobre todo con pagos de bolsillo, pero también con primas de seguros privados. En este sector participan cerca de 5 compañías aseguradoras en las cuales participa el Instituto Nacional de Seguros que tiene funciones de carácter público y privado, y es responsable de las coberturas de los riesgos laborales y de tránsito, y de otorgar servicios médicos hospitalarios y de rehabilitación traumatológica relacionados (57).

Aunque la Constitución Política respalda por decreto el derecho de las personas a un seguro social, y es función del estado velar que eso se cumpla tal y como lo

indica la Ley General de la Salud, la cobertura en salud aún no es del 100% siendo este el objetivo primordial. El estado ha procurado brindar aseguramiento a toda la población mediante distintas modalidades de seguro que van desde los seguros directos para trabajadores o personas quienes cotizan, hasta seguros indirectos de familiares que son asegurados. Existe además, la posibilidad de estar no asegurado esto mediante la no cotización para los servicios de salud, y bajo este escenario, igualmente tener igual posibilidad de gozar de atención médica en servicios de salud de segundo y tercer nivel por modalidad de emergencia. Aun así, la cobertura de la CCSS ha crecido consistentemente de su fundación, hasta la actualidad. Desde entonces el porcentaje de asegurados ha oscilado entre entre el 90 y el 100% por lo que se compara en cuestiones de acceso con países como Cuba en algunos informes sobre desarrollo humano de Naciones Unidas (58).

Con proyecciones actuales de 5 003 401 habitantes en el país, la CCSS tiene la compleja tarea de mantener posible el acceso a las terapias (59). En un informe sobre la prestación de servicios realizado por parte de la Caja Costarricense del Seguro Social del año 2017 se incluyó datos sobre características demográficas, mortalidad y natalidad. Este país ha comenzado a vivir el fenómeno de inversión en la pirámide poblacional, posiblemente por el nivel de salud y políticas sanitarias, el mismo se ha caracterizado por una baja mortalidad y baja natalidad. Además el mismo mencionó que la cobertura de servicios en año 2017, la Caja Costarricense de Seguro Social atendió en sus servicios de primer nivel a un 50 % de la población (60).

Pese a las políticas sanitarias y el buen funcionamiento de la CCSS en términos de cobertura, existen grupos poblacionales sin acceso a seguridad social como los refugiados, inmigrantes indocumentados, poblaciones indígenas cuyo acceso geográfico es limitado y también personas del sector agrícola. En el contexto de acceso a medicamentos y cobertura de poblaciones con enfermedades raras, por Decreto Ejecutivo N° 19343-S se reforman aspectos sobre el Formulario Terapéutico Nacional y la necesidad de que las instituciones públicas de salud tengan su formulario terapéutico. Se tienen distintos comités en la seguridad social como el Comité de Farmacoterapia y el Comité de Fichas Técnicas los cuales

participan como entes evaluadores para los casos de solicitudes para inclusión institucional de medicamentos (58).

Panamá

Panamá es uno de los países vecinos de Costa Rica, con recientes avances en materia de salud en las últimas décadas. Se encuentra entre los países con mejores indicadores de salud en América Latina. El estado de salud de la población refleja, en gran parte, los estilos de vida, las condiciones ambientales y otras condiciones biológicas (61). Sin embargo, existen grandes disparidades en las condiciones de salud entre grupos étnicos y entre áreas urbanas y rurales, siendo particularmente grave la situación en las áreas rurales más pobres y dispersas.

Existen dos coordinadores de salud en el sector público los cuales se encuentran trabajando en conjunto los cuales son el Ministerio de Salud (MINSAL) y la Caja del Seguro Social. Como los anteriores han trabajado de modo independiente, diversas iniciativas como la Comisión de Alto Nivel han procurado unificar las labores de coordinación y comunicación entre estos entes, con el fin de evitar una de las problemáticas más grave; la duplicidad de funciones. Para el reporte del 2018 el 74.2% de la población es afiliada a la CSS, aunque el 37% de las consultas en las instalaciones del MINSAL es por pacientes asegurados. En los hospitales nacionales como el Instituto Oncológico Nacional (ION), hasta dos tercios de los pacientes atendidos son asegurados (62).

Fuera de la provincia de Panamá y las cabeceras de provincia, la mayor parte de las áreas rurales cuenta con una menor cobertura por parte de la CSS; el MINSAL es la institución que debe brindar cobertura y acceso en las zonas menos servidas. Estos servicios del MINSAL no han registrado un aumento significativo de la cobertura, sobre todo en las áreas de mayor postergación como las comarcas indígenas (62). Para esto fue que en parte distintas creaciones han favorecido a unificar criterios. Se puede mencionar por ejemplo a la Comisión Nacional de Medicamentos de Panamá (CONAMEP) cuya función es hacer un listado único de medicinas para Panamá. Estos toman la responsabilidad de evaluar tecnologías de salud en el sector público (63).

República Dominicana

Este país forma parte de los países del Caribe, encontrándose así entre el mar Caribe y el Océano Atlántico, en el archipiélago de las Antillas. En el 2015 se llegó a 10,6 millones de habitantes, con 80% concentrado en las zonas urbanas. Cuenta con un sistema de salud que hasta hace relativamente poco tiempo tenía a la población asegurada por un sistema público abierto financiado con impuestos generales. Sin embargo, las deficiencias de este sistema fomentaron el crecimiento del sector privado financiado por seguros voluntarios de reembolso y planes prepagados voluntarios, aunque el gasto de bolsillo siempre ha constituido la principal fuente de financiamiento. Algunas reformas a partir del año 2001 generaron la creación de la Ley General de la Salud del Sistema Dominicano de Seguridad Social, las cuales delimitan una serie de entidades públicas y privadas para servicios de la salud (64).

En términos de cobertura, a fines de 2015, 65% de la población estaba adscrita al Seguro Familiar de Salud. De este grupo, 47,5% tenía régimen subsidiado y 52,5%, régimen contributivo. Todas las personas están afiliadas a una administradora de riesgo. Las del régimen contributivo pueden elegir entre distintos proveedores privados ofrecidos por su administradora de riesgo de elección. Por su parte, los del régimen subsidiado tienen que utilizar la administradora de riesgo pública que se denomina Seguro Social de Salud (SENASA) y utilizar los servicios de la red de provisión pública o los hospitales privados sin fines de lucro. Cuando no existen los servicios públicos, el SENASA paga por ellos en el sector privado. Estos usuarios tienen preferencia al utilizar los hospitales y clínicas públicas, pues su lista de espera es menor y tienen acceso a medicamentos (64,65).

La población que aún no cuenta con cobertura de salud se han mantenido en el sistema antiguo, es decir, ateniéndose en la red de provisión pública integrada que administra el Ministerio de Salud Pública (MSP) o pagando con dinero de su bolsillo a los proveedores del sector privado los cuales han ido tomando el mercado de salud a nivel país. En el 2014 se oficializó un modelo de atención basado en la

estrategia de atención primaria de salud y en la Red Integrada de Servicios de Salud. Entre 1990 y el 2015, el país logró importantes avances en su desarrollo global y sanitario incluyendo la actualización la lista oficial de medicamentos en 2015. La Dirección General de Medicamentos Alimentos y Productos Sanitarios se constituye como el ente evaluador que se encarga del registro y evaluación de los medicamentos entrantes (64).

El Salvador

El Salvador es uno de los países con mayor densidad de población. Cuenta con 6 412 000 habitantes según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (66) .El sistema de salud salvadoreño está compuesto por dos sectores, el público y el privado. El sector público incluye el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), el Instituto Salvadoreño de Rehabilitación a los Inválidos (ISRI), Sanidad Militar, el Instituto Salvadoreño de Bienestar Magisterial (ISBM) y el Fondo Solidario para la Salud (FOSALUD), el Comando de Sanidad Militar (COSAM) y la Dirección Nacional de Medicamentos. El sector privado comprende las entidades privadas lucrativas y no lucrativas (67).

El Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) es la segunda institución con mayor cantidad de centros y cobertura poblacional; sus servicios de salud están estructurados en cuatro regiones. En temas de aseguración de habitantes, El Ministerio de salud es el responsable de la cobertura de 72,0% de los salvadoreños; el ISSS se ocupa de 25,1%; y el ISBM y el COSAM atienden 1,6% y 1,1%, respectivamente (68). Las solicitudes de inclusión se someten al Instituto Salvadoreño del Seguro Social. El Ministerio de Salud como rector de salud y desde la Dirección Nacional de Medicamentos, Equipo y Dispositivos Médicos también participa en la gestión de inclusiones (69). Para esto, el mismo ente planteó un manual para organización y funciones de los comités farmacoterapéuticos institucionales, el cual surge como respuesta a la necesidad de regular aspectos relacionados con la selección, adquisición, prescripción, dispensación, así como evaluar los problemas derivados de la utilización de medicamentos, proponiendo mejoras a fin de racionalizar la prescripción y el control del uso de medicamentos.

Este manual incluye una sección de solicitud para inclusión de terapias a nivel de hospitales y regiones (70).

3.6 Biotecnología, Medicina Personalizada, inmunoterapia y cáncer

Muchas empresas al día de hoy invierten en investigación de biotecnológicos. Con ayuda de estas herramientas, han enfocado su visión en la búsqueda de nuevos productos con potencial terapéutico a base de distintas tecnologías que permiten realizar cambios en microorganismos y otros sistemas biológicos. Esto lo hacen resaltando en dichos sistemas biológicos una característica particular o aumentando su producción, para su posterior utilización en la generación de nuevos productos. Asimismo, las tecnologías incluyen técnicas como la de fermentación, la técnica de ADN recombinante y la técnica del hibridoma (71).

El término biotecnológico se refiere a toda aplicación tecnológica que utilizan organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos. En general, se utilizan principalmente 5 tipos de organismos en los procesos biotecnológicos: bacterias, hongos, insectos, plantas, y mamíferos. Dentro de los biotecnológicos más importantes para la industria farmacéutica se encuentran los factores sanguíneos, hormonas, citoquinas, enzimas, vacunas y los llamados anticuerpos monoclonales. Existen muchas aplicaciones médicas que son de interés para empresas farmacéuticas que plantean este tipo de terapias con el objetivo de solventar necesidades no cubiertas por las terapias usuales, así como herramientas diagnósticas (71).

Para algunas de las patologías crónicas y enfermedades raras existen terapias a base de biotecnología, las cuales llegaron a cubrir necesidades de poblaciones específicas con estas patologías. Por ejemplo, para esclerosis múltiple y para hepatitis C se han utilizado interferones beta y alfa respectivamente. Para el caso de hemofilia se han usado tratamientos basados en factores VIII y IX. Para otras patologías crónicas como la diabetes se ha explorado el uso de insulinas obtenidas también por métodos biotecnológicos (71). Otro de los usos que se ha dado a estas terapias es para combatir virus y patologías infecciosas y enfermedades

autoinmunes entre otras. Una de las áreas en las que tiene mucha relevancia actualmente, es oncología. En estos casos, la inmunoterapia como los anticuerpos monoclonales se vuelven útiles (72).

Desde la primera investigación positiva en el año 1985, los inmunoterapéuticos han sido la base para buscar nuevas terapias en oncología. Los inmunoterapéuticos utilizan componentes del propio sistema inmunitario del paciente, el cual se ha visto juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, para atacar selectivamente las células cancerosas y mitigar también muchos de los efectos secundarios asociados con las opciones de tratamiento tradicionales (15).

En las últimas décadas han habido muchas aprobaciones de distintos biotecnológicos e inmunoterapéuticos para distintos tipos de cáncer, además de una gran cantidad de ensayos preclínicos y ensayos clínicos para nuevos medicamentos de esta índole, que prometen de alguna forma mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aun así, este tipo de terapias representan costos grandes para las industrias en parte debido a sus métodos complejos de manufactura. Además, los costos de las terapias en los mercados son altos porque al ser terapias dirigidas y más personalizadas, el mercado es más específico y por esta razón, se busca solventar la inversión de las empresas mediante reembolsos que permitan que las mismas se mantengan y generen tecnologías beneficiosas relevantes para las empresas poder demostrar el valor clínico de estas terapias con el fin de que se justifiquen estas variables como el precio (73).

Numerosos países con buen desarrollo económico han destinado una parte más alta de sus gastos totales a los productos farmacéuticos para los últimos años. Por ejemplo, estadísticas de los años 2018 de la Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) mostraron que el gasto en función del presupuesto en salud para Estados Unidos fue del 12,3 %. Así, por ejemplo, en Alemania 14.3 %; en Reino Unido 11.4% España, el 19.1%, en Francia, el 13.9 %, Australia 14.5%, Japón 19.7%, Canadá 17.8%. Hace 20 años, ningún país industrializado gastaba en medicamentos más del 10 % de su presupuesto de salud (74). Al ser estos productos terapias tan recientes, la mayoría de las que están aprobadas se encuentran aún con protección por medio de sus patentes por lo que es difícil

encontrar en este tipo de mercados biosimilares que conllevarían ventajas como precios alternativos. Sin embargo, en los últimos años el mercado de los biosimilares para algunos de los primeros biotecnológicos se ha vuelto una realidad aunque un tanto más regulada en relación con los productos tradicionales, esto en parte debido a peligros en seguridad (posible inmunogenicidad) y necesidad de demostrar intercambiabilidad con el producto de referencia (75).

Incentivos como la antes mencionada protección por patentes, y además la preocupación por sectores específicos y vulnerables de la población en temas de salud, hace que las empresas farmacéuticas, se interesen por realizar mayor investigación, lo cual promueve una competencia sana que permite el desarrollo de nuevas tecnologías en el área diagnóstica y terapéutica de calidad que permitan tratar los pacientes necesitados (75).

Así como el ejemplo de los inmunoterapéuticos, la medicina personalizada (MP), que se enfoca en la búsqueda de marcadores moleculares, generalmente genéticos, permite identificar qué tratamiento funcionará mejor para un paciente particular. Se basa en la identificación de información genética, epigenómica y clínica que permite los avances en nuestra comprensión de cómo el genoma de una persona los predispone a ciertas enfermedades específicas. El utilizar esta información en conjunto con los registros médicos personales permite a los médicos desarrollar terapia dirigida y planes de prevención especialmente para patologías de rápida progresión como el cáncer (14).

Actualmente muchos de los esfuerzos además de la búsqueda de terapias efectivas y seguras, se dirigen a la investigación para *testing* molecular de estos marcadores y diagnóstico. Un estudio estimó que cerca de 4000 nuevos *tests* entraron al mercado en el año 2015. En el mismo año se observó el crecimiento en aprobación de medicina personalizada, esto reflejado en el dato de que un 28% de los medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos en ese año corresponden a terapias dirigidas. Aunado a esto, un estudio patrocinado por la Coalición para Medicina Personalizada y conducido por la Universidad de Tufts, demostró que el 42% de las las terapias recientes y el 73% de los medicamentos para cáncer corresponden a medicina personalizada (76).

La implementación de MP tiene el potencial de reducir el gasto financiero y de tiempo, y aumentar la calidad de vida y la extensión de la vida de los pacientes. El conocimiento de la MP facilita la detección temprana de enfermedades, y retrasa el o previene la necesidad de aplicar tratamientos más severos que usualmente son menos tolerados (14). A pesar de esto, y del aumento en nuevas terapias dirigidas y diagnósticos, de parte de los sistemas de salud se ha mostrado un retraso en cuanto a la adopción clínica de estas nuevas opciones de tratamiento. Además, la falta de información a pacientes con respecto a estas nuevas opciones terapéuticas limitan su utilización. En este mismo sentido, hay retos que se presentan a los sistemas y a los proveedores de salud para lograr generar nuevas políticas de uso, y guías de práctica clínica que permitan llevar salud a las personas que más lo requieren. Dentro de las áreas que representan retos se puede mencionar: la educación médica continua, el empoderamiento de los grupos de pacientes, el reconocimiento del valor de las nuevas terapias y diagnósticos, los cambios en la infraestructura en salud, el manejo información médica y el aseguramiento del acceso a la salud (76).

Ahora bien, retomando el papel de la medicina personalizada, y específicamente la inmunoterapia para combatir el cáncer, es importante tomar en cuenta algunos aspectos propios de este grupo de patologías. El cáncer es un grupo de enfermedades que consisten en la desregulación del ciclo de replicación celular lo que provoca que células se dividan y diseminen a distintas partes del cuerpo (77). El crecimiento de las células normales y cancerosas está controlado genéticamente por el equilibrio o desequilibrio de los productos de los oncogenes y las proteínas del gen supresor de tumores. Se requieren múltiples mutaciones genéticas para convertir las células normales en células cancerosas. Dentro de los procesos que regulan dicha la muerte celular se encuentran la apoptosis y la senescencia (77).

La constante preocupación de los gobiernos en su lucha contra el cáncer es algo que va en aumento junto con la búsqueda de soluciones. Para el año 2018 el Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) estimó que habría cerca de 18.1 millones de nuevos casos de cáncer y 9.6 millones de muertes para ambos sexos.

El cáncer más común es el cáncer de pulmón seguido por el cáncer de mama y después el cáncer de próstata (78). Con un número tan alto de pacientes, encontrar tratamientos efectivos para detener la progresión o curar el cáncer es una prioridad desde el punto de vista sanitario. Los pacientes de cáncer generalmente reciben la prescripción de una primera línea dependiendo del cáncer y de su estadio. Dada la alta variabilidad de paciente a paciente, patologías de cáncer son candidatas para el uso de terapias dirigidas. Es importante por esto, que la terapia de primera línea sea efectiva, ya que la recaída puede reducir las tasas de supervivencia a 5 años en más del 50% en los cánceres agresivos. Para esto se han empezado a realizar esfuerzos por buscar herramientas de tamizaje que favorezcan la elección de terapias de primera línea (79).

La investigación en cáncer y el descubrimiento de las características intrínsecas que permiten el crecimiento de los tumores y la diseminación de los mismos, así como la descripción de los mecanismos inmunitarios del cuerpo en relación con la fisiopatología del cáncer, han permitido esclarecer mecanismos moleculares por los cuales se puede modular la respuesta inmune y de esta forma combatir el cáncer. La forma en la que los tumores evaden las respuestas del sistema inmune es parte de es parte de los temas que se investigan actualmente y que sirven como racional para nuevas terapias que sean más efectivas y seguras que las clásicas quimioterapias y radioterapias. Esto sugiere que a diferencia de lo que se creía anteriormente sobre tomar en cuenta únicamente la biología del tumor, ahora incluye otras variables como las características biológicas individuales del paciente y las particularidades de su sistema inmune (80).

Investigación sobre la participación del sistema inmune en estos procesos tumorales permitió llegar al descubrimiento de antígenos que son específicos para tumores. La *inestabilidad genética* reconocida dentro de los *hallmarks* básicos del cáncer propuestos por Hanahan y Weinberg es uno de los conceptos que se toma en cuenta para determinar cuándo un perfil genético particular es oncogénico (81). Las mutaciones y el rearrreglo cromosómico permiten que puedan resultar secuencias genéticas que normalmente no son encontradas juntas. Aunque la mayoría de estas mutaciones ocurren a nivel intracelular, el sistema inmune y las células presentadoras de antígeno se encargan de destruir estas células. Estos

mecanismos generalmente involucran moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) las cuales presentan porciones de estos antígenos tumorales a las células T lo que provoca que estas se activen y ataquen el tumor (82).

El proceso por el cual el sistema inmune ataca al cáncer se definió como ciclo de inmunidad del cáncer, el mismo se describe en 7 pasos distintos, empezando con la liberación de antígenos de las células cancerígenas y terminando con la muerte de las mismas. En el primer paso los antígenos creados a partir de la oncogénesis son presentados o liberados a partir de las células cancerígenas. Luego ocurre la presentación de estos antígenos los cuales son capturados por las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno. Para que las células T puedan ejercer su actividad anticancerígena se requiere además señales proinflamatorias como las citoquinas (83).

Para el tercer paso ocurre la activación, la cual consta de la presentación de los antígenos capturados mediante los complejos mayores de histocompatibilidad I y II (MHCs) a las células T en los nódulos linfáticos que resultan en la activación de las respuestas de las células T. Posterior a esto las células T activadas viajan a los sitios en los que se encuentra el tumor, esto entrando al sistema circulatorio donde puede identificar antígenos específicos. En el siguiente paso las células T entran a la cama tumoral, entrada que depende en parte del microambiente tumoral específico. El reconocimiento se da entre las células T y los antígenos de superficie en las células tumorales mediante receptores de células T y los MCHs de dichas células cancerígenas. Por último, ocurre la destrucción de las células cancerígenas por procesos como la apoptosis. Esto libera más antígenos tumorales y el ciclo vuelve a empezar (83).

Pese a este potencial anticancerígeno del sistema inmune, el cáncer ha evolucionado de forma que ha conseguido evadir estos mecanismos de control para la enfermedad. Algunas de las estrategias tienen que ver con la edición de antígenos tumorales que se mencionan algunos párrafos atrás. El cáncer elimina en este caso mutaciones que generen antígenos cuya presentación sea sencilla para las células presentadoras de antígeno lo que genera más trabajo para las

células inmunes. Otro de los mecanismos involucra la inducción de la tolerancia inmune. En este caso el cáncer lo que hace es apagar las células T que son específicas para antígenos asociados a tumores es decir; las células dendríticas y las células T regulatorias (84).

Las células CD4+ regulatorias, se encargan de regular a la baja las respuestas inmunes frente a patógenos. Los mecanismos de tolerancia en este caso incluyen la supresión de este tipo de células mediante la producción de algunas citoquinas inhibitorias como la IL-10 y la IL-35. Por su parte, las células dendríticas deben activarse dependiendo de distintas proteínas y señales de infección o cáncer, en casos en los que estas señales no son suficientes, las células dendríticas se mantienen inmaduras pudiendo presentar igualmente antígenos a las células T, más no con las señales coestimuladoras, en este último caso las células dendríticas inmaduras funcionan como células telarogénicas lo que crea un estado de anergia o falta de respuesta por parte de las células T. Este mecanismo de auto tolerancia puede generarse en parte por los tumores que producen factores que inhiben la activación de las células dendríticas (85).

El otro de los mecanismos que utilizan los tumores, relacionados con la evasión de la respuesta inmune, se relaciona con la alteración del microambiente tumoral. Esta alteración se asocia con vías oncogénicas que protegen al tumor de una respuesta inmune eficiente y que propician respuestas que apoyan el crecimiento tumoral. Algunas moléculas que son liberadas en el microambiente tumoral inhiben la respuesta inmune. Por ejemplo, la acumulación de células mieloides supresoras expresan citoquinas como el TGF-Beta el cual permite que haya proliferación no controlada y favorecen que haya invasión tumoral a otros tejidos. Asimismo, algunas enzimas liberadas por células en este microambiente tumoral pueden consumir nutrientes que son críticos para células T citotóxicas por lo que no pueden ejercer su función antitumoral (85).

El enfoque clásico de las terapias dirigidas, utilizando herramientas como la genómica, ha planteado la búsqueda de proteínas oncogénicas sobreexpresadas en distintos tipos de cáncer con el objetivo de inhibirlas. Como ejemplo se pueden mencionar las moléculas pequeñas que funcionan como inhibidores de proteínas

específicas como el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) el cual está presente en distintos tipos de cáncer y es inhibido por la terapia trastuzumab. Esta terapia ha sido aprobada por la FDA para indicaciones como cáncer de mama, gástrico y gastroesofágico. Otro de ejemplos es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) el cual al estar sobreexpresado en varios tipos de cáncer, se volvió foco de investigación a partir del año 1997, para este se crearon distintas terapias inhibidoras de dominios tirosin quinasa (TKIs, por sus siglas en inglés) como el afatinib y el gefitinib. Terapias para otros biomarcadores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) sobreexpresado en leucemia mieloide aguda como lo es el midostaurin, aprobado recientemente por la FDA, mostró mejoras en la sobrevida global, esto en estudios clínicos fase III. El problema que presentan este tipo de terapias es existe la posibilidad de resistencia por parte de las proteínas a las que inhiben y por este motivo, resulta importante *tests* que acompañen el diagnóstico para poder determinar si dichos biomarcadores presentan esas mutaciones que limitarían el uso de estas terapias (79).

El enfoque moderno se plantea desde el descubrimiento de las interleucinas y su aplicabilidad para tratar ciertos tumores como el carcinoma de células renales y el melanoma. Los usos de la interleucina 2 fueron base para encontrar formas de potenciar el sistema inmune de los pacientes con cáncer (79). De esta forma se inició el estudio en terapias que intervinieran con de los puntos de control del sistema inmune (*checkpoints* del sistema inmune).

Los puntos de control del sistema inmune son generalmente proteínas de membrana que interactúan con receptores inhibitorios en las células T, por lo que generalmente inhiben la estimulación de las mismas. En el microambiente tumoral, ya sea células tumorales o células en el estroma tumoral, ocurre generalmente una regulación a la alta de estos *checkpoints*. Las células T en este entorno pueden sufrir un bloqueo mediado por receptores inhibitorios que las mismas poseen. La función principal de la inhibición del punto de control inmunitario es rescatar las células T del agotamiento o depletar las células reguladoras T con el fin de evitar que la respuesta inmune sea apagada por los mecanismos tumorales. Algunas de las células inmunitarias mejor caracterizadas en la biología del cáncer son las células T helpers CD4 +, que exacerbaban la proliferación tumoral, y las células T

CD8 + citotóxicas, que han demostrado participar en el retraso del crecimiento tumoral (79).

Aunque se han descubierto varios *checkpoints* del sistema inmune, la mayoría requieren de mayor estudio. Sin embargo, algunos han sido estudiados más profundamente con el fin de crear terapias que intervengan con estos. Por ejemplo, receptores como el CTLA-4 que participa en la modulación del grado de activación de las células T mediante la unión competitiva a las proteínas de la familia de ligandos B7, que se requieren para la estimulación de las células T, permitió que se creara la primer terapia contra puntos de control inmunitarios llamada ipilimumab la cual dio paso a terapias más efectivas y seguras. Un ejemplo de esto es el pembrolizumab el cual es una terapia contra la proteína PD-1 que se encuentra sobreexpresada en varios tipos de cáncer y que al interactuar con los ligandos PD-L1 y PD-L2 de la familia B7, inhibe la respuesta celular inmunitaria. Esta terapia dio paso a aprobaciones especiales por parte de la FDA para distintas indicaciones basadas, no en la localización del tumor, sino en los biomarcadores específicos presentes en el tumor. A este enfoque terapéutico se le da el nombre de terapias tumor agnósticas (86).

Entes reguladores como la FDA toman sus decisiones de aprobación basándose en análisis de la data clínica de terapias en estudio, data que sugiere beneficios particulares para los pacientes. Para esto tienen distintos tipos de designaciones especiales dado cada caso particular. Las designaciones especiales se utilizan con más frecuencia ahora que en el pasado. En 2015, el 60% de los nuevos medicamentos aprobados obtuvieron al menos una designación especial, en comparación con el 40% de los medicamentos aprobados en 2013 y solo el 20% en 1987. Por lo general, los medicamentos se aprueban con mayor rapidez hoy que en el pasado. Dentro de estas designaciones especiales se puede mencionar: (87)

- Aprobaciones aceleradas: Se utilizan para medicamentos para afecciones graves que satisfacen una necesidad médica no cubierta, para esto deben aprobarse en función de un criterio de valoración sustituto también llamado

surrogate endpoint el cual predice el beneficio clínico de utilizar dicho medicamento.

- *Breakthrough designation*: Se utilizan para medicamentos en ensayos tempranos, los cuales han demostrado ser sustancialmente mejores que la terapia usual.
- *Fast-Track designation*: Se utiliza para medicamentos que cubren necesidades no satisfechas, para esto la comunicación entre los investigadores y la FDA es mucho más estrecha, requiriendo en algunos casos material y evidencia que el ente regulador puede ir revisando a medida que salen los resultados.
- *Priority review*: Se utiliza con el objetivo que la FDA acelera la toma de decisión pues el tiempo que toma la revisión y evaluación de la data es de 6 a 10 meses.

La FDA ha designado aprobaciones aceleradas a terapias que cumplan este enfoque de tejidos tumorales agnósticos. Dentro de los ejemplos mencionados anteriormente se puede incluir al larotrectinib el cual recibió aprobación acelerada para en tumores sólidos no resecables o metastásicos con proteínas receptoras de quinasa (NTRK) de tropomiosina neurotrófica en pacientes adultos y pediátricos. Con el aumento de la accesibilidad a herramientas de análisis genético, como la secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) , la terapia de tipo tumoral se ha convertido en una realidad, tanto durante el desarrollo clínico como en la práctica clínica (86). La EMA también ha adoptado estas estrategias de aprobación acelerada también con el objetivo de agilizar los procesos, un ejemplo de esto son las llamadas PRIME designations.

3.7 Ensayos clínicos en terapias oncológicas: Enfoque clásico y nuevas tendencias

Los enfoques tradicionales para ensayos clínicos en cáncer incluyen una serie de fases definidas en el protocolo de los estudios para evaluar actividad y seguridad de las terapias. Estos se realizan comúnmente en 4 fases que tienen distintos objetivos. Existe una fase 0 en estadíos de prueba tempranos para evaluar si los tratamientos son factibles para fase I. Durante la fase I, los investigadores determinan si un nuevo tratamiento es seguro en un grupo pequeño de personas, cuáles son sus efectos secundarios y cuál será el rango de dosis seguro a utilizar en las fases posteriores. En fase II incluyen un grupo más grande y además de evaluar la seguridad también se aseguran de que el tratamiento sea eficaz, y esto se vea reflejado en resultados como la disminución del crecimiento del tumor o el aumento en la sobrevida. En la fase posterior (fase III), los investigadores estudian si el tratamiento es más efectivo y seguro que la terapia estándar actual. Los ensayos en Fase III incluyen un gran número de personas para asegurarse de que el resultado sea estadísticamente significativo, además monitorizan efectos adversos y otra información concerniente a la seguridad de tratamiento ensayado. Por último, existe una fase IV post comercialización, la cual evalúa eficacia y seguridad de las terapias una vez que ya están aprobadas y en el mercado. Permiten además determinar nuevas indicaciones para el nuevo fármaco, hacer comparaciones con otros tratamientos en la misma enfermedad y determinar la eficacia clínica del nuevo fármaco en una cantidad mayor de personas junto con el riesgo de dicho fármaco. Estudios de utilización y farmacovigilancia le dan robustez y mayor confiabilidad a las terapias en esta etapa post comercialización (88).

El enfoque tradicional de ensayos de cuatro fases que se enfoca en cohortes simples de pocos pacientes, ha sido sustituido por un enfoque más moderno que incorpora estudios en multicohortes, con mucha mayor cantidad de pacientes reclutados y con objetivos diferentes para evaluar la eficacia y seguridad. Este nuevo enfoque para terapias en cáncer, ha implicado el uso de nuevos protocolos ensayo como los son los ensayos *basket* y *umbrella*. El caso de los ensayos *basket* involucra múltiples cohortes que incorporan una variedad de histologías o

subconjuntos de pacientes con características específicas, para evaluación del rango de dosis seguro y para otros aspectos relacionados con actividad de terapias evaluadas en estas cohortes. Las cohorte deben de expresar el mismo biomarcador a pesar de presentar distintas histologías para ser considerado un estudio *basket* (89).

Autores como Siu definen, a partir de estudios recientes, dos nuevas enfoques metodológicos para evaluar *checkpoints* inmunitarios. El primer enfoque se basa realizar estudios de un brazo o estudios no comparativos pequeños fase II. Algunos estudios de este tipo van desde fase I y hasta fases multicohortes, o utilizan los protocolos de los ensayo *basket* (89). Los llamados ensayos *umbrella*, que se realizan para un solo tipo histológico con diferentes biomarcadores cada uno asociado a un tratamiento distinto, también calzan dentro de este primer enfoque. Este tipo de ensayo tiene la particularidad de que los pacientes pueden ser elegibles para múltiples brazos del ensayo por lo que las hipótesis deben contemplar esta superposición de pacientes. El primer enfoque tiene como objetivo general lograr aprobaciones aceleradas, esto cumpliendo los criterios para necesidades médicas no cubiertas respaldados por con criterios de valoración indirectos (*surrogate endpoints*). En estos casos puede mencionar como ejemplo la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) el cual es un criterio de valoración tradicional que puede servir como indicador de beneficios de terapia en algunos casos (90).

El otro enfoque actual, involucra comparar directamente las terapias en estudio, con las terapias estándar a través de ensayos fase II y fase III, aleatorizados y controlados que buscan beneficios clínicamente significativos basados en criterios de valoración (*endpoints*) definitivos como lo son la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés) o la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés). Estas comparaciones a menudo ocurren después o cerca de la finalización de la fase de expansión de dosis en los ensayos de fase I para evitar el retraso en el análisis de los resultados. Los estudios tienen como objetivo evaluar posibles disminuciones en el riesgo de los eventos definidos como resultados negativos (por ejemplo con variables como el *Hazard Ratio*) (89,91).

Algunos criterios de evaluación de respuesta tumoral han sido estandarizados como como por ejemplo el *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) versión 1.1 propuesto por la Organización Mundial de la Salud el cual se utiliza en tumores sólidos (92). Actualmente existen adaptaciones a estos criterios con el fin de tomar en cuenta fenómenos que ocurren en los tumores en un contexto inmunológico, como la *pseudoprogresión*. El término anterior se ha descrito en el contexto de pacientes que reciben medicamentos con bloqueo del *checkpoints* del sistema inmunitario y se considera que es la consecuencia de que las células inmunitarias activadas por el tratamiento se infiltran en el medio tumoral provocando un aumento radiográfico en el volumen del tumor, incluidas las lesiones no reconocidas en imágenes anteriores (89).

Se ha descrito que la pseudoprogresión puede presentarse en tumores sólidos epiteliales, melanoma, glioblastoma y neoplasias hematológicas como el linfoma de Hodgkin. Esto ocurre generalmente antes de que se ve la ejercida la actividad clínica y se puede observar en algunos estudios en los que analizar la sobrevida con herramientas como las curvas Kaplan Meier, que sirven para estimar sobrevida en función de los pacientes vivos después de un período de tiempo dado (93–95). Otro de los *endpoints* directos que es utilizado para en este tipo de estudios de inmunoterapia en cáncer aparte de la sobrevida global (OS), es el análisis de calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés), el cual ha tomado importancia en patologías de pronóstico pobre como cáncer metastásico. Este es un *endpoint* ha requerido estrategias para crear instrumentos de evaluación que faciliten y unifiquen la interpretación de los resultados por parte de los profesionales de salud e investigadores. Algunos grupos involucrados en el tema han generado cuestionarios aplicables a los pacientes, con el objetivo de poder evaluar la calidad de vida de los mismos. Uno de estos es el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) el cual generó un cuestionario de calidad de vida llamado EORTC QLQ-C30 que ha sido utilizado ampliamente en ensayos clínicos de oncología (96).

Otro de los instrumentos que se usa para medir la afectación del paciente por la patología neoplásica es el *performance status* (PS) el cual puede ser evaluado según distintos criterios, pero los que generalmente se utilizan son los del *Eastern*

Cooperative Oncology Group los cuales tienen una escala con la que miden la capacidad del paciente para cuidar de sí mismo, realizar actividades diarias y actividad física. La escala va de 0 a 5 partiendo de que 0 es funcionalidad total y 5 representa fallecimiento (97).

4. Metodología

Descripción general

La propuesta llevada a cabo involucró la interacción con distintos *Disease Area Teams* del departamento *Medical Affairs* de la industria Roche Servicios S.A. El trabajo consistió en desarrollar en una serie de entregables conocidos como dossiers de acceso, con el fin de promover la inclusión de terapias en distintos de sistemas de salud de países de la región de Centroamérica y Caribe, específicamente en el sector público. Cada eje temático fue determinado por encargados del Equipo de Área Terapéutica, los cuales asignaron moléculas para su respectivo estudio. Son moléculas en etapas relativamente tempranas. En general se trabajó con el área de cáncer de pulmón y cáncer de mama.

Los dossiers realizados incluyeron la información científico/técnica disponible sobre estas moléculas con el fin de respaldar dicha solicitud de inclusión de las terapias, a prestadores de servicios del sector público. Con ayuda de los *Disease Area Teams* se seleccionaron cinco países lo cuales fueron Costa Rica, Panamá, República Dominicana, El Salvador y Cuba. De estos países el que se determinó tiene exigencias en cuanto a inclusiones, es Costa Rica por lo que dichos lineamientos se utilizaron como base para formular los documentos. Cada uno de los documentos generados cumplió de esta forma con los requisitos necesarios. Es importante mencionar que los documentos se constituyen como un preliminar de los documentos finales de entrega, pues requieren de la personalización dependiendo del país en el que se van a entregar, esto aplica también para información que no se requiera en algún país, información que esté pendiente en el documento o que se desactualice antes del momento de su entrega.

Búsqueda de la información y revisión bibliográfica

Desde Roche Servicios S.A el acceso ilimitado a bases de datos y a información de primera línea facilitó la revisión bibliográfica de la información científica de mayor relevancia en los temas de interés. Con respecto a la búsqueda de información para la generación del documento (dossier), se realizó una búsqueda inicial sobre

la patología específica en cada caso, además de información sobre la molécula y opciones actuales de tratamiento, estudios clínicos pivotaes que incluyen el racional del beneficio de las terapias, y en caso de encontrar, estudios farmacoeconómicos y de utilización. Para esto se utilizaron bases de datos como PubMed, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect, Uptodate, Google Scholar, ClinicalKey y los insertos oficiales de las terapias.

Elaboración del material “Dossier de acceso para las terapias”

Los dossiers a elaborar se relacionan con el área terapéutica de cáncer de pulmón y de cáncer de mamá. Se trabajaron dos terapias en particular, TECENTRIQ®, la cual es un anticuerpo monoclonal llamado atezolizumab que tiene varias aprobaciones para distintos tipos de cáncer, y entrectinib que está clasificado como un inhibidor de tirosin quinasas. TECENTRIQ® se trabajó para dos patologías:

- Cáncer de mama triple negativo en estadio localmente avanzado o metastásico.
- Cáncer de pulmón en células pequeñas en estadio extensivo.

Asimismo, el entrectinib que es una molécula más reciente se plantea para:

- Cáncer de pulmón en células no pequeñas ROS1 positivo en estadio localmente avanzado o metastásico.

La dinámica de generación de estos documentos involucró algunas semanas de estudio o entrenamiento, en la que se vieron detalles de la patología y el medicamento, estudios clínicos recientes, terapias actuales y demás aspectos para posteriormente evacuar dudas con los tutores de cada Área Terapéutica, y cerca de 3 semanas en la elaboración de los dossiers entregable. Estos incluyeron distintas secciones básicas, según lo que pareció adecuado para presentar la información. Para esto, se revisaron algunos documentos de inclusión anteriores que la empresa ha utilizado para plantear las solicitudes de inclusión. Como antes se mencionó se utilizaron los lineamientos de solicitud de inclusión de la Caja Costarricense del Seguro Social, ente tutelado por el Ministerio de Salud de Costa Rica ya que después de la revisión bibliográfica se determinó que Costa Rica tiene requerimientos más robustos que los otros países. Esto último se corroboró además con personal de ventas y licitaciones de Roche.

La dinámica de generación de los documentos involucró el uso de la herramienta *Google Docs* de Google con el objetivo de que además del acceso sencillo para los miembros del *Disease Area Team*, el mismo sea fácilmente editable y adaptable en caso de requerir otros datos específicos para cada inclusión particular. Se planteó además con miembros de estos equipos, una serie de pasos a seguir. Estos consistieron en:

- 1) Revisión de evidencia clínica en la patología
- 2) Revisión de evidencia clínica del producto
- 3) Análisis de la data para incluir en dossiers
- 4) Revisión de estudios farmacoeconómicos en área

Además, para el análisis de los estudios pivotaes que respaldan los beneficios de las moléculas, se incluyó los siguientes puntos:

- i. Objetivo principal.
- ii. Duración del seguimiento clínico.
- iii. Variables utilizadas para documentar el beneficio con el medicamento solicitado, con énfasis en variables primarias.
- iv. Potencia de prueba o poder del estudio.
- v. Criterios de selección para incluir los pacientes en el estudio.
- vi. Número de pacientes a tratar (NNT) con el medicamento no LOM solicitado para la variable que aplica.

Evaluación interna de los documentos.

Posterior a esto se pretendió plantear una herramienta diagnóstica con el fin de medir el impacto del documento generado, el diseño, el contenido y la adaptabilidad del mismo. La información de la encuesta planteada podrá ayudar a los *Disease Area Teams* a evaluar la utilidad de estos documentos y determinar qué elementos son importantes conservar y qué elementos se pueden cambiar. Esto podría propiciar la retroalimentación de los diferentes miembros del *Disease Area Team*. Para esto se recurrió al software en línea de Google Forms. La herramienta diagnóstica planteada como una encuesta de utilidad se dejó planteada con el fin de buscar mejoras para los dossiers.

5. Resultados y Discusión

Esta sección se agrupa de forma que inicialmente se incluye una descripción general de la revisión bibliográfica realizada para la generación de los dossiers y para justificar la elección del manual de solicitud de inclusiones de Costa Rica. Posteriormente se discute el resultado de los dossiers de forma individual y por último, se realiza una discusión integral de los mismos junto con la descripción de las encuestas planteadas.

5.1 Descripción General

La revisión bibliográfica que se utilizó para la preparación de cada uno de los dossiers de acceso asignados se enfocó en aspectos relevantes y actualizados sobre temas epidemiológicos de la patología a estudiar, características de la patología desde el punto de vista histológico, además del diagnóstico y tratamiento de la misma. Se investigó también sobre características de la propuesta terapéutica innovadora, estudios clínicos que respaldan el beneficio de la propuesta terapéutica innovadora y algunos otros temas que se enfocan sobre el valor esta nueva terapia. Por último, se recopiló información disponible sobre la evaluación farmacoeconómica.

La información de la revisión se plasmó en un documento que lleva el nombre de dossier de acceso que se discute en la sección posterior, que tiene como objetivo poder contextualizar la situación médica en la que se plantea la terapia innovadora mediante una clara descripción del beneficio que sugiere esta terapia y que esto sirva como respaldo a la hora de someter la petición de inclusión a *stakeholders* clave o comités de farmacoterapia del sector público, los cuales funcionan en algunos casos como evaluadores de tecnologías de la salud en los países de la región. Este tipo de documento es relevante porque funciona como una herramienta que resume evidencia científica sobre avances en una necesidad médica no cubierta, elemento que puede ser valioso en el contexto de evaluadores en salud cuyo tiempo para determinar el valor de las terapias es limitado. Otro de los puntos positivos es que se genera de un documento contextualizado a la región, que incluye datos sobre los países en estudio, lo que puede facilitar la valoración por

parte de tomadores de decisión locales sobre la inclusión de una alternativa terapéutica, ya sea mediante licitación u otra modalidad para que esté disponible para los pacientes. El otro aporte es que el documento generado queda como referencia para poder crear nuevos dossiers utilizando este formato.

Por otro lado, la mayoría de países de la región de Centroamérica y Caribe cuentan con un modelo de salud en el que el sector público tiene mayor injerencia en cuanto a temas sanitarios (98). Con modelos que se ajustan mayormente al formato UHC (*Universal Healthcare*) se espera que sea un sector más grande de la población el que se encuentre asegurado por el estado. Una deducción que se puede hacer de esto es que la población que se puede ver beneficiada por las terapias que estén incluidas en listas oficiales, va a relacionarse con el nivel de cobertura que pueda brindar el estado. Esta es otra de las razones, por las cuales el dossier de acceso está dirigido a entidades públicas de salud de la región.

En el caso particular, se trabajó con enfoque en Costa Rica, Panamá, El Salvador República Dominicana y Cuba. Se escogieron estos países porque tienen características favorables en políticas públicas en salud, por lo que pueden servir como ejemplo para realizar un tipo de documento que tenga una mayor aplicabilidad, y además son fuertes mercados, primero por sus características demográficas, pero además porque estas políticas en salud, que en parte permiten que exista una densidad alta de especialistas en medicina (99–101).

Cada uno de estos países, al igual que muchos otros países del mundo, en respuesta a muchos factores como el aumento en los costos en salud y en medicamentos, ha establecido estrategias más robustas de contención de gastos. Para esto han creado algunos lineamientos que sus entes públicos utilizan para poder iniciar el proceso de evaluación de una nueva tecnología en salud que se quiere incluir en el sector es decir, en listas oficiales o formularios terapéuticos. Muchas de las listas oficiales están basadas en la lista modelo de la Organización Mundial de la Salud. La cuestión es que las revisiones para entrar en la lista oficial de la OMS son más lentas porque tienen que entrar en consenso varios países y no son tan representativas de las necesidades específicas de la región (102,103). Además no se podrían incluir todas las nuevas terapias que salen, esto por las

diferencias en las capacidades adquisitivas de los países miembros. Por eso es que se habla de que la valoración de inclusiones debe llevarse a cabo a nivel local por entes capaces de tomar decisiones según las necesidades de los pacientes y según su contexto sanitario (104). En ese sentido, el papel de los miembros de Acceso de *Medical Affairs* en las empresas tienen la tarea de identificar y negociar con estos tomadores de decisión locales del sector público para lograr el objetivo que haya más terapias disponibles para los pacientes.

Los países anteriormente mencionados y seleccionados, cuentan con algunos requisitos técnicos que se deben de cumplir para poder someter una solicitud de inclusión. Estos se pueden visualizar mejor si se agrupan en una tabla como la siguiente.

Tabla II. Requisitos Técnicos básicos para la inclusión de terapias en el sector público de los países seleccionados para los dossiers.

País	Ente	Evaludor	Requisito Técnico	Referencia	Sitio Web
Costa Rica	Caja Costarricense de Seguro Social	1.Comité de Farmacoterapia 2.Comisión Fichas Técnicas	1.Registro Sanitario 2.Certificado de Producto Farmacéutico o bien Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura 3.Certificado de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia o un PSUR (reporte de seguridad) 4.Artes del medicamento 5.Muestra del medicamento 6. <u>Formulario para la solicitud de inclusión</u> 7.Monografía aprobada por el MINSA 8.Formula Cual- cuantitativa aprobada por el MINSA 9.Relación Costo-beneficio	1.Normativa LOM 2.Manual Elaboración FT 3.Stocks de Medicamentos 4.Ley de Contratación Administrativa	https://www.ccss.sa.cr/lc
Panamá	Ministerio de Salud	1.Comisión Nacional de Medicamentos (CONAPAM)	1.Evidencia Clínica 2 Metodología 3.Registro Sanitario 4. <u>Formulario de solicitud de inclusión</u> 5.Muestra del medicamento 6.Monografía 7.Evaluación Costo-Beneficio	1.Resolución No.834 de 16 de agosto de 2017 - Aprueba Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LME) y Especializados 2.Política Nacional de Medicamentos	http://www.minsa.gob.pa
El Salvador	Instituto Salvadoreño de Seguridad Social	1.Comité Normativo 2.Comité de Farmacoterapia	1.Condiciones de Almacenamiento 2.Certificado de Producto Farmacéutico de autoridad de referencia 3.Fórmula Cual- cuantitativa 4.Registro Sanitario 5.Reporte de Efectos Adversos 6.Evaluación costo beneficio	1.Ley de Medicamentos 2.Normativa Listado Oficial de Medicamentos 3.Ley de Contratación Administrativa	https://www.medicamentos.gob.sv http://www.issss.gob.sv/
Cuba	Ministerio de Salud Pública	1. Dirección de Medicamentos y Tecnología del MINSAP 2. BIOCUBAFARMA	1. Registro Sanitario 2. Certificado de Producto Farmacéutico 3. Evidencia clínica y preclínica 4. Información clínico-biológica	1. Programa Nacional de Medicamentos	https://www.cecmec.cu https://salud.msp.gob.cu/
Rep. Dominicana	Ministerio de Salud y Asistencia Social	1.Dirección General de Medicamentos	1. Certificado de Producto Farmacéutico 2.Registro Sanitario 3.Hoja Datos de Seguridad de Medicamentos 4.Evaluación Costo-Beneficio	1.Ley General de Salud 2.Ley de Compras y Contrataciones	http://www.msp.gob.do

Fuente: Elaboración propia a partir de información de las páginas del gobierno y en conversación con personal de ventas de Roche Servicios S.A. (105–110)

La información de la tabla II. que fue parte de la revisión bibliográfica realizada, se buscó con el objetivo de la determinación del marco de referencia para poder generar los documentos. La información se organizó de esta forma para resaltar qué países cuentan con requisitos más robustos. Cumplir estos requisitos permite que el proceso de solicitud de inclusión de la terapia pueda darse y los evaluadores

analicen la información presentada sin poner tantas trabas para dar un veredicto. La idea es que mediante la presentación de todos estos requisitos descritos en la tabla, incluyendo los requerimientos solicitados en los formularios de inclusión que tienen algunos países como Panamá y Costa Rica, la terapia se pueda colocar como opción en el sector público. Estos formularios de solicitud de inclusión describen puntos o requerimientos todavía más específicos; en la siguiente tabla se muestran.

Tabla III. Comparación entre requisitos para solicitud de terapias en las listas oficiales

Formulario de solicitud de inclusión para Panamá	Formulario de solicitud de inclusión para Costa Rica
Documento de referencia: Formulario de revisión de solicitudes de inclusión y Formulario de solicitud de inclusiones a la lista oficial de medicamentos (111)	Documento de referencia: Manual de Procedimientos para atender gestiones de los laboratorios farmacéuticos (106)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ficha técnica del principio activo 2. Publicaciones de los ensayos clínicos, estudios de metaanálisis, revisiones sistemática comparativas que avalen la solicitud. 3. Guías de tratamiento y del uso de tratamiento solicitado. 4. Evaluaciones farmacoeconómicas de las intervenciones solicitadas. 5. Estudios que evalúen la seguridad post-comercialización. 6. Cualquier otro criterio que la Comisión de Medicamentos establezca. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre del medicamento, forma farmacéutica, fuerza, presentaciones, número de registro sanitario, vía de administración, indicación de uso por el Ministerio de Salud, posología, costo unitario en el país, costo tratamiento según esquema y población meta. 2. Justificación de los beneficios de su propuesta y el contexto para análisis 3. Título y referencia completa de las revisiones sistemáticas con meta-análisis, especificar la calidad de la información y nivel de evidencia

	<p>aportado. Anotar el número de pacientes a tratar (NNT) para obtener el beneficio ofrecido y la variable específica.</p> <p>4. Reporte de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) fase III; priorizar la comparación con un principio activo o bien, con un medicamento LOM.</p> <p>5. Reporte de los estudios de acceso extendido, que continúan los ECAs fase III del punto anterior. Reporte de los estudios de utilización de medicamentos sobre el medicamento que documentan la efectividad en la práctica médica habitual; preferiblemente con grandes grupos poblacionales.</p> <p>6. Reporte de evaluaciones de la eficiencia de la intervención en términos de años de vida ganados y años de vida ganados ajustados por calidad (evaluaciones económicas).</p> <p>7. Cuando los documentos son de acceso libre por vía electrónica, es suficiente anotar la referencia completa; en caso contrario, debe entregar una copia en formato electrónico.</p>
--	--

Fuente: Elaboración propia a partir de formularios de dominio público de ministerios de salud o entes adscritos.

En la tabla III. se puede ver que los requerimientos en términos de formulario son más rigurosos y mejor descritos para Costa Rica. Costa Rica es uno de los países en la región que cuenta con un sistema de salud muy robusto y con gran cobertura. El mismo es uno de los referentes en temas de salud y en comisiones de carácter centroamericano como lo es COMISCA. COMISCA es el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica el cual constituye la instancia política del Sistema de la Integración Centroamericana (SICA), que tiene como propósito la identificación y priorización de los problemas regionales de salud. Surge en el año 2007 en San Salvador. La reunión del COMISCA se constituye en el principal foro regional para el análisis, deliberación y propuesta de los Ministros de Salud (112). En el año 2017 cuando Costa Rica estaba a cargo de la presidencia Pro tempore del SICA, se celebró una reunión la cual incluyó una propuesta llamada de Negociación Conjunta, impulsada por COMISCA, desarrollada como una iniciativa del sector salud regional que ha logrado consolidarse como un mecanismo de contención de costos, que permite concretar mejores precios para las instituciones de salud, disminuyendo los costos de adquisición de los medicamentos, favoreciendo con ello a la salud de la población (113). Este es un de los ejemplos de porqué Costa Rica es un buen gestor de políticas de salud y en temas de adquisición de medicamentos.

El mayor gestor de salud en Costa Rica es el Ministerio de Salud de Costa Rica y en conjunto con la Caja Costarricense del Seguro Social es que quien plantea esta serie requisitos técnicos para que los laboratorios farmacéuticos puedan solicitar inclusiones en listas oficiales de medicamentos. Dado que no todos los países de relevancia para el trabajo realizado, ni los incluídos en la filial Roche Servicios S.A tienen bien definidos dichos lineamientos, se utilizaron los requisitos base del Ministerio de salud de Costa Rica y de la Caja Costarricense del Seguro Social para la elaboración de dichos dossiers de acceso, los cuales tienen la información general requerida según estos documentos, pero son fácilmente adaptables en caso de ocuparse para otros países. Para la generación de los dossiers y lograr inclusiones, prestar atención a países referentes en estos temas de evaluación de medicamentos y tecnologías de la salud es importante, en tanto que al responder las peticiones que son más rigurosas, se vuelve más fácilmente extrapolable trasladar esta respuesta a otros países de rigurosidad más baja.

5.2 Resultado de los dossier de acceso, realizados para las áreas terapéuticas de interés

Se realizaron tres dossiers distintos, utilizando un formato propio e incluyendo información que obedece a los lineamientos del formulario para inclusión del Ministerio de Salud de Costa Rica y de la CCSS. Tomando los lineamientos y la metodología utilizada se pretende presentar los tres dossiers a razón de explicar particularidades de cada uno y así tratar de contextualizar la necesidad de los mismos. En el mismo sentido, se plantea por cuestiones de facilidad y de orden, la presentación de resultados y discusión agrupada según las secciones de cada documento. Se discute el primer documento (dossier de atezolizumab) con mayor detalle que los demás a razón de establecer las características generales de un dossier. Los otros dos discutidos en apartados posteriores incluyen algunos aspectos específicos en cuanto a diseño y a contenido. En la sección de anexos se encuentran completos.

- 1. Dossier de acceso para uso de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para primera línea de tratamiento de Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo:*

El dossier realizado tiene como objetivo ser utilizado por los equipos de *Medical Affairs (Disease Area Teams)* en conversaciones con los Comités de Farmacoterapia, con el fin de que valoren la posibilidad de la inclusión en sus listas oficiales de medicamentos. En este dossier se plantea una opción terapéutica alternativa a las existentes actualmente para tratar el cáncer de pulmón, en el contexto de un subtipo no tan común para este cáncer conocido como cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés), el cual según lo investigado es una enfermedad agresiva de rápida progresión y alta mortalidad a nivel mundial (114).

En cuanto al documento como tal, la primera página incluyó una breve descripción del objetivo del mismo, tomando en cuenta la nueva indicación para la terapia. Esta sección surgió como inspiración de la lectura de otros documentos de justificación

realizados por algunos otros miembros de los *Disease Area Teams*, incluyendo varios *Medical Scientific Liaisons*. El formato para los otros dos documentos es exactamente igual al descrito en la figura 2. con cambios pertinentes. En este caso se planteó a modo de pregunta retórica cuestiones sobre la efectividad, seguridad y análisis farmacoeconómico para la terapia atezolizumab en la indicación definida. Además, se indicó la metodología de la revisión bibliográfica con las bases de datos con las que se encontró información que sirvió de base para responder estas preguntas.

Uso de Atezolizumab en conjunto con carboplatino y etopósido como primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas

Descripción:

El documento presente esboza la teoría necesaria para la validación del uso de la terapia *atezolizumab* (TECENTRIQ®) en el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) en su estadio extensivo. Para esto se realiza una revisión bibliográfica con las publicaciones de mayor relevancia en el tema, así como los estudios clínicos clave, que respaldan su nueva indicación. Finalmente, se incluye una evaluación farmacoeconómica de haber datos disponibles.

En ese sentido la búsqueda o revisión se realiza con el objetivo de esclarecer aspectos sobre su efectividad, seguridad y análisis farmacoeconómico para el contexto particular de la enfermedad en virtud de apoyar la toma de una decisión para su inclusión, por parte de pagadores y de proveedores de servicios de salud de los distintos países de la región de Centroamérica y Caribe.

Para cada uno de los aspectos mencionados se plantean las siguientes preguntas:

Efectividad o eficacia comparativa: ¿Ha demostrado la molécula tener una diferencia significativa en cuanto a eficacia y retraso de la aparición del evento primario, teniendo la molécula indicación en esta patología y siendo la misma utilizada en la población prevista, con respecto a la terapia definida como estándar y según las guías de tratamiento oficiales para cáncer de pulmón en células pequeñas?

Perfil de seguridad: ¿Tiene la molécula un perfil de seguridad adecuado dadas las características de la patología, y un riesgo menor de aparición de reacciones adversas severas, en relación con la terapia definida como estándar?

Evaluación Farmacoeconómica: ¿Es posible que la molécula sea costo efectiva, desde el punto de vista del pagador así como para los sistemas de salud, en comparación con los gastos directos involucrados?

Metodología:

Se realizó una revisión bibliográfica en distintas bases de datos como PubMed, Cochrane, Clinical trials y Medscape, con el fin de obtener información de relevancia con respecto a la patología de SCLC y al tratamiento de atezolizumab. Esta búsqueda se realizó en el mes de enero y febrero del año 2019.

Figura 2. Encabezado general para los documentos trabajados: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

Para facilidad de uso del documento se añadió un índice, el cual explica la organización por secciones del dossier. En primeras secciones se agregó una descripción sobre la patología general, en este caso cáncer de pulmón, y luego sobre el subtipo específico de cáncer de pulmón, para el cual se indica el medicamento (ver Figura 3.). Posterior a esto, se describió la terapia como tal, en relación su mecanismo de acción, con sus indicaciones aprobadas hasta el momento de la realización del documento, y el racional del uso del medicamento para la indicación en cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) en estadio extensivo. Estas primeras secciones responden al punto 1 y 2 del documento para solicitud de inclusiones del Ministerio de Salud de Costa Rica. (Ver tabla III)

Después de esto se incluyó la valoración en eficacia y seguridad basándose en el estudio pivotal IMpower133, el cual se utilizó como estudio para someter el registro a FDA y a EMA. Por esta razón, se mencionó en el documento la descripción, características del estudio y los resultados del mismo. Estas secciones responden en parte a los puntos 3, 4 y 5 del documento del Ministerio de Salud de Costa Rica. Posterior a esto se agregó información de carácter farmacoeconómico con el objetivo de acercarse a la petición del ministerio en el punto 6. Dado que la información es de acceso público, en este caso el punto 7 se cumple. (Ver tabla III). Finalmente, el documento tiene una conclusión en la que se reafirmaron los mensajes clave en cuanto a los beneficios demostrados de la terapia. Este documento incluyó en anexos, el algoritmo de tratamiento recomendado por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para este tipo de cáncer.

La idea de usar este formato es para lograr mayor simplicidad de presentación de información, y que esta no sea excesiva para así evitar abrumar al lector por razón de una lectura extensa, lo cual según experiencias relatadas por parte de los miembros de los *Disease Area Teams*, ocurre en muchas ocasiones. En caso de que los tomadores de decisión requieran más información la pueden solicitar al equipo de *Medical Affairs* o consultar las referencias de necesitar algo que no está tan detallado en el documento.

Índice de contenidos

<u>Glosario de abreviaturas</u>	3
<u>Cáncer de Pulmón</u>	4
<u>Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas (SCLC)</u>	4
<u>Atezolizumab: Anticuerpo contra PD-L1</u>	7
<u>Atezolizumab: Indicaciones aprobadas, forma farmacéutica, régimen de toma y manejo</u> ..	7
<u>Atezolizumab en SCLC</u>	8
<u>Estudio clínico de eficacia y seguridad: IMpower133</u>	8
Descripción:	
❖ <u>Objetivos, poder, criterios de selección y exclusión</u>	8
Resultados:	
❖ <u>Eficacia</u>	9
❖ <u>Perfil de Seguridad</u>	13
<u>Análisis farmacoeconómico</u>	15
<u>Conclusión</u>	16
<u>Referencias</u>	16
<u>Anexos</u>	21

Figura 3. Índice de los dossiers de acceso: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

La primera sección incluye, a grandes rasgos, datos de incidencia sobre el cáncer de pulmón. Al revisar bases de datos como GLOBOCAN se pudo respaldar algunas afirmaciones sobre que es un cáncer de mucha relevancia en temas de mortalidad para países del mundo tanto como para países de la región (78). Es importante mencionar que describir que son 2.1 millones de casos nuevos al año a nivel mundial y cerca de 80 000 a nivel de Centroamérica y Caribe puede resaltar el impacto que causa la enfermedad a nivel mundial. Además, se hace hincapié sobre algunos de los factores de riesgo que son bien conocidos como el fumado y otros detalles. En ese sentido, es importante agregar que muchos países, con sus estrategias para cesación de fumado han hecho esfuerzos para reducir la incidencia

en este tipo de cáncer cosa que aún no se ha logrado probar. (115) En la figura 4. se plantea parte de esta primera sección.

Cáncer de Pulmón

En la actualidad el cáncer de pulmón es una de las patologías con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Es el cáncer más diagnosticado para ambos sexos combinados y el que produce mayor número de muertes a nivel mundial (18.4% del total de muertes por cáncer). De los aproximadamente 2.1 millones de casos nuevos por año, 1.8 millones terminan en muerte ¹. De ellos, cerca de 80 000 casos nuevos y 70 000 muertes corresponden a la región de Centroamérica y Caribe ². Las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres se presentan en Norteamérica y Cuba, mientras que las tasas más bajas se registran en el Caribe. En los hombres, las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón se registran en Uruguay, Estados Unidos y Cuba, y las menores en Centroamérica y Bolivia. Para el cáncer de pulmón, la razón de incidencia y mortalidad es cercana a uno en todos los países tanto en hombres como en mujeres, lo que se explica por la alta letalidad de este tipo de cáncer ³. En el caso particular de Costa Rica, el cáncer de pulmón era el octavo cáncer de mayor incidencia en el año 2014 ⁴.

En cuanto a los factores de riesgo para este tipo de cáncer se encuentran la edad, la exposición a carcinógenos ambientales, la polución del aire, así como los antecedentes familiares, la terapia de irradiación de pecho y el fumado. En general, cerca del 90% de cánceres de pulmón se deben a fumado pasivo o activo ⁵. Asimismo, existe una clasificación histopatológica dada por OMS en la que se subdividen estos cánceres en dos tipos: cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), el cual corresponde al 85 - 90% de los cánceres de pulmón reportados, y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), que corresponde al 10 - 15% de los casos anteriores.^{6,7}.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que a su vez se puede clasificar en

Figura 4. Descripción de la patología general del cáncer de pulmón y de las características generales más relevantes en cuanto a incidencia y factores de riesgo para el caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

Algo importante a mencionar acá es que el cáncer es una enfermedad cuyos datos de prevalencia generalmente no son tan relevantes y por esta razón no se mencionan en el documento. Esto tiene que ver con que la prevalencia incluye los casos nuevos más los pacientes con la enfermedad que están vivos al momento del análisis. Dado que el cáncer pulmón es una de las enfermedades con mayor mortalidad, la prevalencia de estos cánceres refleja valores menores a otros tipos de cáncer. La incidencia por su parte, tiende a ser un mejor indicador del alcance de la enfermedad. En el caso particular se menciona además una razón

incidencia/mortalidad que para este cáncer es cercana a 1, lo cual resalta la mortalidad del mismo (116).

Por otra parte, la sección aporta una subclasificación entre los dos tipos de cáncer de pulmón existentes, el cáncer de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), el cual corresponde al 85% de los casos de cáncer de pulmón, y el cáncer de pulmón de células pequeñas, que corresponde al 15% restante, este segundo con una mayor dificultad para asociarlo con biomarcadores específicos (posiblemente por la baja investigación en el mismo). El cáncer de células no pequeñas presenta un perfil de biomarcadores mutados más constante por lo que existen varias terapias dirigidas aprobadas para el mismo (117,118).

Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (SCLC)

Por su parte, el cáncer de pulmón de células pequeñas es una enfermedad de carácter neuroendocrino, con características de alteración a nivel neural y humoral. Ocurre predominantemente en adultos mayores de 65 años y en hombres, aunque la incidencia en mujeres ha ido en aumento, esto reflejado en un razón hombre/mujer de 1.1^{11, 12}. Más de 260 000 nuevos casos son descritos anualmente en Estados Unidos y se establece como la

3

sexta causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial. Presenta una supervivencia global de 4 a 5 meses sin tratamiento y de entre 10 a 20 meses con tratamiento, según su estadio^{6, 11}.

De los cánceres de pulmón es el que se correlaciona más con el fumado, con solo un 2% de casos reportados en no fumadores. De ahí que se ha visto en los últimos años una disminución en la incidencia de SCLC en países que tienen programas robustos de cesación de fumado, pero sigue siendo una de las principales causas de muerte^{13, 14}. Consecuentemente, el SCLC presenta una alta carga de mutaciones somáticas debido a los carcinógenos del tabaco⁵. Al cursar de forma agresiva, con un crecimiento tumoral acelerado, alta vascularidad, inestabilidad genómica, inactivación de ciertas proteínas

Importante: Población susceptible, incidencia, pronóstico, síntomas, clasificación y diagnóstico de la patología, tratamiento actual.

Figura 5. Sección de la contextualización del subtipo de patología: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

La siguiente sección ahondó en el subtipo de patología. Surgió con el objetivo de contextualizar la enfermedad particular, y para resaltar el hecho de que existe una

necesidad médica no cubierta. Esto se evidencia al mostrar afirmaciones como las de que la enfermedad tiene una supervivencia de 4 a 5 meses sin tratamiento y de 10 a 20 meses con tratamiento actual. Tal y como pasa con otros cánceres agresivos, SCLC cursa con crecimiento tumoral acelerado, alta angiogénesis, inestabilidad genómica e inactivación de ciertas proteínas que regulan el ciclo celular como lo son p53 y Rb (117,119,120). Además, esta parte resalta que el porcentaje de metástasis es alto (72%) a la hora del diagnóstico de este cáncer lo cual es otro factor que resalta su agresividad.

Se creyó pertinente agregar la clasificación histológica sobre este subtipo de cáncer en aras de hacer ver la necesidad de pruebas diagnósticas que sean confirmatorias del subtipo de cáncer de pulmón presente, con tal de elegir la terapia más apropiada. Dentro de los diagnósticos usuales está la microscopía de luz, y más recientemente se ha incorporado el ultrasonido endobronquial/endoesofágico (EBUS/EUS, por sus siglas en inglés), la tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT, por sus siglas en inglés), y el TAC de tórax de baja dosis favorecen la determinación de masas tumorales de manera más rápida y efectiva para así lograr una reducción en la mortalidad por cáncer pulmonar. En este caso es importante agregar que el diagnóstico temprano puede ser crucial para adecuar el tratamiento. De la mano de esto, el *screening* que no está siendo realizado a tiempo en muchos países provoca que el diagnóstico ocurra a estadios tardíos de la enfermedad (115). Los síntomas tienden a ser inespecíficos y he ahí otra razón del porqué se debe realizar el diagnóstico.

En esta sección se incluye también una parte relacionada al estadio sobre cómo se clasifica este tipo de cáncer. Cabe resaltar de acuerdo con la información colocada en el documento, que el estadio se realiza basándose en la clasificación dada por el VALG (*Veterans Administration Lung Study Group*) que define estadios según la posibilidad de intervenir sobre los tumores por medio de radioterapia. Para esto toma en cuenta la localización de los mismos en el árbol bronquial y en los nódulos linfáticos. En esta misma línea, podría hablarse de un estadio limitado o estadio extensivo del cáncer. El estadio limitado tiende a ser menos agresivo e incluye la presencia de tumores en un único pulmón y en los nódulos linfáticos de un mismo lado, mientras que el estadio extensivo incluye tumores en ambos pulmones y en

nódulos linfáticos de ambos lados del pecho. El estadio limitado corresponde a los estadios I al III del sistema TNM para clasificar tumores sólidos y el estadio extensivo engloba únicamente al estadio IV. El estadio extensivo (corresponde al 70% de los casos) es el que presenta peor pronóstico con una sobrevida cercana a los 10 meses aun con el tratamiento actual (117,121,122).

Parte de la información comentada en el documento es que el *National Cancer Institute* (NCI) incluye esta enfermedad dentro de las clasificadas como recalcitrante las cuales se definen como enfermedades cuya sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés) a 5 años es menor al 20% y produce cerca de 30 000 muertes al año en Estados Unidos. Algo que se creyó importante agregar, en relación con el abandono de la investigación en la patología, es que las terapias recomendadas por la NCCN y ESMO tenían cerca de 20 años de no cambiar y al menos para estadio extensivo, la opción de tratamiento ha involucrado regímenes con quimioterapia (etopósido y carboplatino/cisplatino para primera línea (1L)). La respuesta observada ha sido buena, con ORR cercanos al 70% pero las recaídas y progresión ocurre en la gran mayoría de casos. Además de la quimioterapia se encontraba la irradiación profiláctica craneal y radioterapia las cuales no suelen ser primera línea y favorecen más a estadios tempranos/limitados de la enfermedad (119, 121, 123,124).

Toda esta contextualización anterior se incluyó para resaltar la necesidad de terapias dirigidas que puedan ser utilizadas para este tipo de cáncer. Además, se respaldó en el documento el hecho de la necesidad de investigación en biomarcadores predictores de los desenlaces de la enfermedad, los cuales no han sido tan estudiados en la patología de SCLC como sí lo han sido en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) (123).

A partir de esta sección en el documento se empiezan a realizar comentarios al margen de la página a agregar comentarios sobre la información que es indispensable para cada sección en caso de que se requiera realizar modificaciones al documento, esto con la herramienta de comentarios de Google Docs. Las siguientes secciones por su parte, tomaron en cuenta características propias del medicamento innovador como: mecanismo de acción, indicaciones, aprobaciones, forma farmacéutica, presentación y dosis entre otros aspectos. (ver figura 6.)

Atezolizumab: Anticuerpo contra PD-L1

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado basado en IgG, cuyo blanco es la proteína PD-L1 la cual se encuentra mayormente en tumores sólidos. Dicha proteína, al interactuar con el receptor PD1 inhibe las células T locales lo cual resulta en un mecanismo clave para que los tumores evadan la respuesta inmune. El bloqueo de PD-L1 impide su enlace con PD1 lo cual favorece la activación del sistema inmune y de las células T en el microambiente tumoral^{26, 27}. El bloqueo de PD-L1 restaura el priming y activación de las células T y favorece la eliminación de las células tumorales. En contraste, el bloqueo de PD-1 impide su interacción con PD-L1 facilitando la eliminación de las células tumorales, pero aumenta la probabilidad de reacciones autoinmunes al bloquear la interacción con PD-L2. Esta es la razón principal del porqué las terapias con inhibidores de PD-L1 pueden ser una prometedora opción en cuanto a nuevas terapias que sean más efectivas y con menos efectos secundarios²⁶.

Atezolizumab: Indicaciones aprobadas, forma farmacéutica, régimen de toma y manejo

Atezolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico localizado tanto en primera línea (1L) en pacientes con contraindicación al uso de cisplatino, y en segunda línea (2L) en pacientes que tuvieron una falla terapéutica y progresión de la enfermedad luego del uso de quimioterapia en primera línea. Además, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cuando existe una progresión durante o al final del tratamiento de quimioterapia a base de platinos y han progresado aun utilizando una terapia dirigida aprobada por la FDA y con un tumor con anomalías en los genes ALK y ERFG. En este caso, y bajo la aprobación del 6 de diciembre de la FDA, el mismo se puede utilizar ahora como primera línea, junto con Avastin® y quimioterapia²⁸.

administrarse en inyección i.v. lenta o rápida. La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Atezolizumab (TECENTRIQ®) debe administrarse en 60 minutos. Para esto la recomendación es realizar la dilución en 250 mL de suero fisiológico al 9%. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos²⁹.

Atezolizumab en SCLC

Este anticuerpo fue incluido a finales del 2018 en la guía de la NCCN como recomendación en primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo no tratado y se utiliza junto con carboplatino y etopósido. Dicha recomendación se basa en el estudio IMpower133, iniciado en junio del 2016 y con última actualización el 24 de diciembre, y cuya relevancia es clara pues muestra diferencias significativas al comparar la nueva terapia con la terapia estándar para primera línea (carboplatino + etopósido). (Nivel de evidencia 1B)^{13, 30, 31}.

El resultado positivo del IMpower133 provocó la solicitud de una *supplemental biologics license application* (sBLA) a la FDA con la cual se obtuvo aprobación para comercialización a mediados de marzo del 2019 convirtiéndose en la segunda inmunoterapia aprobada para este tipo de cáncer de pulmón y la primera terapia de este tipo para primera línea. Se espera una fecha similar para los países de la región de Centroamérica y Caribe.

Figura 6. Consideraciones sobre el medicamento: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

De las secciones anteriores es importante resaltar varios puntos mencionados como por ejemplo el mecanismo de acción. El atezolizumab (TECENTRIQ), es un

inhibidor del ligando PD-L1. Este es un biomarcador sobreexpresado en algunos tipos de tumores el cual promueve la evasión de la respuesta inmune. El actuar directamente sobre el ligando PD-L1 y no sobre el receptor PD-1 evita que se inhiba la respuesta inmune pero permite que no se bloqueen vías relacionadas con PD-1 y otros ligandos diferentes del PD-L1 que a la larga provocan respuestas autoinmunes. Este es un punto positivo con respecto a seguridad para la terapia con respecto a inhibidores del PD-1 (82,83). Además de este mecanismo de acción se incluyó el mecanismo de acción del etopósido y el carboplatino con el fin de establecer el racional de la combinación propuesta.

Otro de los puntos importantes mencionado en el documento se relaciona con las características farmacotécnicas las cuales son primordiales para dejar claro el esquema de toma, la dosis, su vía de administración, presentación y las consideraciones pertinentes en cuanto a seguridad. La dosis de atezolizumab definida según el estudio, plantea que el atezolizumab (TECENTRIQ) se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado. La presentación de este producto es en vial con solución para infusión de 20 mL con 1200 mg de Atezolizumab. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida. La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Atezolizumab (TECENTRIQ) debe administrarse en 60 minutos. Para esto la recomendación es realizar la dilución en 250 mL de suero fisiológico al 9%. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos (121).

Con respecto a las otras terapias de la combinación (etopósido y carboplatino) , al ser quimioterapias no es tan recomendable que se den por más 4-6 ciclos, las mismas además se usan generalmente en fase de inducción solamente. Es importante mencionar que en este caso las dosis utilizadas de estos en cáncer de pulmón se incluyeron pero en la sección de características del estudio pivotal (IMpower133) que respalda la combinación de las tres drogas.

Por otra parte, el precio se colocó en esta sección como pendiente en el documento porque existe un aproximado dado por el departamento de comercial de Roche, pero no es igual para todos los países incluidos. Las parte pendientes de

documento se pretende sean agregadas por los miembros del *Disease Area Team* de pulmón previo a su utilización.

Sumado a lo anterior, se agregaron aspectos como que la guía dada por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) incluye al atezolizumab en combinación con carboplatino entre sus recomendaciones categoría 1 para este subtipo de cáncer pulmón. Que sea categoría 1 implica que la NCCN le adjudica el mayor nivel de evidencia clínica, según su metodología de valoración la cual incluye consensos entre paneles de expertos en los que evalúan cosa que no pasa con la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) el cual tiene otro tipo de metodología de valoración (125). La NCCN toma en cuenta aspectos sobre calidad de la evidencia, cantidad de evidencia, consistencia en la evidencia, y factibilidad en sus discusiones sobre la valoración de una terapia. Las guías que ambas entidades tienen para uso de profesionales de salud son referentes médicos y pueden ser utilizadas por otros países que están suscritos (126). Sin embargo, es importante analizar que estas guías también pueden ser utilizadas por pagadores como por ejemplo, aseguradoras privadas como así lo ha sido en Estados Unidos, país en que muchos pagadores las utilizan para políticas de cobertura (127).

La sección de aprobaciones incluye la dadas por FDA, la cual funciona como ente regulador avalado por la Organización Mundial de la Salud para evaluación de medicamentos, toma decisiones que pueden extrapolarse y utilizarse en otros países de la región que tienen entes regulatorios con más limitaciones. Para esta terapia en particular después de la aprobación de la FDA, tiene permiso para comercialización en la indicación planteada. La sección correspondiente a la parte de aprobaciones, valida el uso de atezolizumab, relacionándolo además con el nivel de evidencia clínico del estudio como tal el cual es 1B, esto según los niveles de clasificación de evidencia clínica (128).

Las siguientes secciones del documento tal y como se mencionó antes, estuvieron enfocadas al análisis del estudio pivotal IMpower133, estudio fase I/III, multicéntrico, doble ciego, con placebo como control que está designado para evaluar eficacia y seguridad del atezolizumab (anticuerpo anti PD-L1) en combinación con carboplatino + etopósido al compararlo contra placebo +

carboplatino + etopósido, en pacientes con cáncer de pulmón en células pequeñas con estadio extensivo que no se han sometido a quimioterapia.

Al ser un estudio fase I/III, la dinámica para el sometimiento a autoridades regulatorias se vuelve más tradicional en comparación con las nuevas disposiciones de la FDA sobre otros tipos de estudio que obtienen permisos en razón de resultados prometedores con estudios en otras fases más tempranas que un fase III (129). En la siguiente figura se muestra parte de la descripción de este estudio. (Ver figura 7.)

Estudios clínicos de eficacia y seguridad de atezolizumab

IMpower133

Descripción:

El estudio **IMpower133** es un estudio randomizado, Fase I/III, multicéntrico, doble ciego, con placebo como control que está designado para evaluar eficacia y seguridad del atezolizumab (anticuerpo anti PD-L1) en combinación con carboplatino + etopósido al compararlo contra placebo + carboplatino + etopósido, en pacientes con cáncer de pulmón en células pequeñas con estadio extensivo que no se han sometido a quimioterapia. 403 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 ya fuera para recibir la terapia de prueba o la terapia estándar + placebo. El estudio fue realizado en 130 centros. Los pacientes de un brazo recibieron infusiones de atezolizumab 1200 miligramos (mg) en combinación con carboplatino para alcanzar el área bajo la curva concentración-tiempo inicial de 5 mg por mililitro por minuto (mg/mL/min) seguido de etopósido 100 mg por metro cuadrado (mg/m²) el día 1 de cada ciclo de 21 días durante una fase de inducción de 4 ciclos. En el día 2 y 3 de cada ciclo de la fase de inducción se administra etopósido 100 mg/m² solamente. Los pacientes reciben una fase de mantenimiento con 1200 mg en el día 1 de cada ciclo de 21 días, siendo en este último caso 4 ciclos también. Esta fase de mantenimiento se mantuvo hasta que hubiese progresión evaluado según el ensayo de un

Importante:

*Descripción del estudio

Objetivos, poder y otras características relevantes.

*Eficacia:

Endpoints clave; mejoras en OS y PFS. NNT. TMB.

*Seguridad:

Importancia sobre la no alteración en el perfil de EA con respecto a EA de las terapias individuales.

No se afecta la quimioterapia al utilizar el atezo.

TTD aumenta con atezolizumab.

Guías de manejo.

[Mostrar menos](#)

Objetivo principales: Incluyen evaluar la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluada por los investigadores mediante RECIST v 1.1 en la población con intención a tratar.

Objetivos secundarios: Tasa objetiva de respuesta por RECIST v1.1, duración de la respuesta por RECIST v1.1 y seguridad. El análisis exploratorio incluyó la eficacia de acuerdo a la evaluación de la tasa de mutación de la carga tumoral.

Poder: Se calculó que 306 muertes en el grupo ITT proveen un 91% de poder con un nivel de significancia de 0.045 para detectar un hazard ratio de 0.68 en cuanto a muerte, al comparar el atezolizumab y el placebo.³⁰

Criterios de selección: Adultos con confirmación de la patología por histología o citología definido de acuerdo con los criterios VALG y RECIST v1.1 y el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) que clasifica según el *performance status* (PS). Estos pacientes no pueden haber recibido terapia sistémica para el cáncer de pulmón de células pequeñas. Pacientes con metástasis cerebrales pero asintomáticos pudieron ser elegibles. Con respecto a la radioterapia, fue permitida la irradiación profiláctica craneal, así como radioterapia torácica paliativa mas no radioterapia torácica consolidativa.³⁰

Criterios de exclusión: enfermedades autoinmunes, síndromes paraneoplásicos, y tratamientos previos con agonistas de CD137 o terapias con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune.

Figura 7. Evidencia de estudios clínicos que respaldan el beneficio de la terapia propuesta: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

Se puede ver que al igual que en secciones anteriores, se agregaron comentarios sobre algunos aspectos que son relevantes de esta sección. Para esta, se incluyó las características del estudio IMpower133 que forman parte del protocolo del estudio. Acá se definen los brazos de tratamiento teniendo que el brazo con placebo incluye al carboplatino + etopósido, los cuales son quimioterapia estándar que se utiliza en la región de Centroamérica y Caribe. El otro brazo incluye al atezolizumab más las otras dos terapias antes mencionadas, siendo este el brazo con el nuevo esquema propuesto. Además se incluyen objetivos, poder, criterios de selección y exclusión, los cuales generalmente se incluyen en el protocolo del estudio. Los objetivos son importantes porque en estos se plantean los *endpoints* por los que se evalúa el estudio. Es importante mencionar que adecuada selección de *endpoints* puede mostrar de mejor manera el beneficio de la terapia en estudio (130). Estos *endpoints* son requisitos legales para mostrar evidencia sobre efectividad y seguridad (131,132).

Por otro lado, el *poder estadístico* es una herramienta que se calcula en estudios clínicos para detectar diferencias estadísticamente significativas en grupos en estudio cuando estas diferencias sí existen. El no detectarlas incurre en un error tipo II. Esto es de relevancia cuando por ejemplo se están comparando dos terapias y se plantea una metodología para ver diferencias (133). El poder está relacionado con el tamaño de la muestra porque la posibilidad de encontrar diferencias más pequeñas aumenta conforme aumenta el tamaño de la muestra. Sin embargo, si la muestra es muy grande las diferencias encontradas pueden no presentar significancia clínica. La idea es que entre mayor es el poder más robusto es el ensayo estadísticamente hablando. En el caso particular del dossier, se agregaron los datos a razón de poder resaltar este hecho y para darle robustez a los resultados del estudio (134,135). En este caso particular, el poder fue uno de los elementos planteados a reportar con el fin darle robustez a los resultados del estudio.

Asimismo, criterios de selección y exclusión, y las características de la población reclutada, se deben incluir en un documento de este tipo pues estos permiten mostrar la similitud entre la población seleccionada para el estudio y la población meta que se podría ver más beneficiada según la evidencia clínica mostrada. Para saber cuál debe ser la población meta se toman ciertos factores epidemiológicos, como quién padece más del tipo de cáncer, según edad, etnia y otras características. Esto se puede ver reflejado para el estudio particular, por ejemplo en el subgrupo de edad, en que se tiene como punto central los 65 años pues esta es la edad usual de diagnóstico de la enfermedad. Otro de los puntos importantes es en relación a la escala ECOG para *performance status*. Los criterios de inclusión para este estudio involucraron un PS de 0 a 1, dejando por fuera otras clasificaciones.

Dado que la FDA no tiene definido cuales deben ser los criterios de inclusión, lo que promueve es que se proteja la seguridad del paciente y se le permita a los pacientes el acceso a la terapias siendo investigadas con tal de ampliar la cantidad de pacientes que se pueden ver beneficiados. Para el caso particular del cáncer de pulmón existe una fundación (*LUNGevity Foundation*), la cual propone una expansión para los criterios de selección de los ensayos resaltando posible flexibilidad de algunos criterios como el *ECOG PS* o el porcentaje de metástasis. Estos justifican la expansión de criterios mencionando el aumento en investigación de terapias con menos toxicidad y el hecho de que realizar estudios inclusivos se asemeja más a la práctica clínica. Aun así, y para el caso de un estudio con el cual someten un registro, es necesario demostrar seguridad y este tipo de amplitud de criterios podrían de alguna forma afectar datos de seguridad, posiblemente esta es la razón de la los criterios de inclusión limitados (136).

Resultados: En la siguiente sección se resumen los *outcomes* obtenidos para el estudio IMpower133³⁰.

Eficacia:

OS: Está definido como el tiempo desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa y es una medición directa de beneficio clínico para un paciente. La supervivencia global ofrece la mayor ganancia clínica, siempre que la calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) no se vea comprometida. Como criterio de valoración, OS es fácilmente medible, no ambiguo, objetivo, se considera clínicamente significativo y no se ve afectado por el momento de la evaluación³¹.

En el caso del estudio, este *endpoint* (OS) fue significativamente mayor en el grupo que recibió el atezolizumab (mediana 12.3 meses; 95% intervalo de confianza [CI], 10.8 a 15.9), en comparación con el grupo placebo (mediana 10.3 meses; 95% CI, 9.3 a 11.3). El *hazard ratio* (HR) para muerte para los diferentes subgrupos, fue de 0.70 (95% CI, 0.54 a 0.91;

Número de pacientes a tratar (NNT):

Para calcular el número de pacientes necesarios a tratar para lograr un beneficio al utilizar la terapia se debe realizar un cálculo basado en la mediana de supervivencia global (OS)³⁹. En el caso del estudio IMpower133 se calcula con base en la variable anteriormente mencionada y se obtiene para el brazo del tratamiento contra el brazo control. Para calcular el NNT se utiliza el inverso del riesgo absoluto de presentar el evento primario, esto según el *endpoint* de supervivencia global³⁹.

$$NNT = \frac{1}{\frac{a}{A} - \frac{b}{B}}$$

Donde:

a= Pacientes presentando el evento negativo medido de acuerdo al *endpoint* en un tiempo específico.

A= Total de pacientes en el brazo del tratamiento de atezolizumab.

b= Pacientes presentando el evento negativo de acuerdo al *endpoint* en un tiempo específico.

B= Total de pacientes en el brazo del control.

Figura 8. Validación del beneficio de la terapia mediante la sección de eficacia: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

La sección de eficacia, tal y como se incluyó en los comentarios de la figura 7. y como se muestra en la figura 8., contempla los *endpoints* clave que permiten validar

la terapia en cuanto a eficacia. Para esta parte se mostró una definición general de cada *endpoint* utilizado y su aplicabilidad en cada caso particular. Esto es con el objetivo de que las personas que lean el documento puedan entender de qué se trata cada criterio de valoración en caso de que sea información que no tienen tan fresca. Uno de los criterios que pide el Ministerio de Salud de Costa Rica y la Caja Costarricense del Seguro Social, es el número necesario a tratar (NNT), el cual no es tan comúnmente reportado en los ensayos clínicos. Este elemento es valioso en tanto que permite predecir cuál es el número de pacientes que deben tratarse con la terapia en estudio para lograr ver el beneficio o la disminución del resultado perjudicial (137). El mismo se puede calcular con cualquier resultado obtenido para el estudio como por ejemplo, la sobrevida global o la supervivencia libre de progresión.

Se hace importante mencionar que los resultados reportados se incluyen con sus respectivos intervalos de confianza calculados y la significancia estadística en cada resultado pues brinda mayor robustez en los datos. Para este tipo de documentos es importante además colocar los resultados de forma gráfica (mediante curvas Kaplan Meier o cuadros obtenidos de las publicaciones) con el fin de que sea más gráfica y autoexplicativa la información de los estudios. Esto se hizo tanto para este documento como para los otros dos trabajados.

Curvas de Kaplan Meier de este estudio hacen más fácil visualizar que hubo una ganancia en sobrevida global de dos meses que se empieza a ver a partir de los 6 meses de tratamiento y se mantiene a lo largo del tratamiento. El resultado positivo también se ve para otro de los *endpoints* definido como primario para el estudio, la supervivencia libre de progresión. (ver figura 9.)

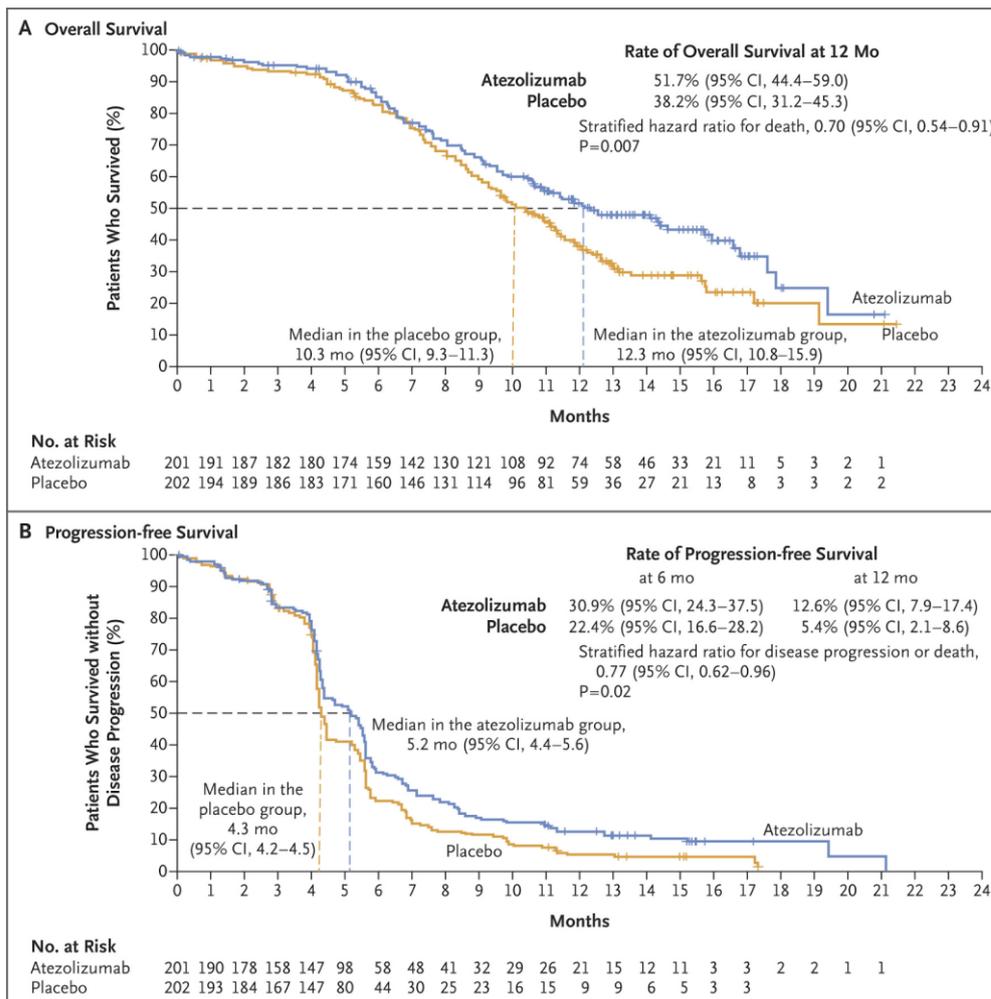


Figura 9. Gráficas de Kaplan Meier que muestran el impacto sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en el estudio IMpower 133, estudio pivotal para el caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes de Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

Muchos de los resultados reportados en estudios clínicos se presentan como mediana y no como promedio puesto para calcular un promedio, toda la muestra evaluada tendría que haber sufrido el resultado medido (138). Una de las razones por las cuales los investigadores eligen utilizar supervivencia libre de progresión como criterio de valoración útil es debido a que este se puede para patologías que suponen supervivencia post-progresión corta (SPP, por su siglas en inglés) como esta patología.(139–141). El comité de investigación de la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) ha validado también su uso en ciertos tipos de cáncer que a menudo producen síntomas relacionados con la enfermedad progresiva (por

ejemplo, metástasis óseas dolorosas) donde una prolongación significativa en PFS puede proporcionar una paliación significativa y una mejor calidad de vida (139–141). Otros de los *endpoints* evaluados incluidos en el estudio y en el documento, fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR) los cuales siendo objetivos secundarios pudieron ser indicadores significativos de eficacia (91).

El documento incluyó también una discusión relativa de la posible correlación de los biomarcadores con el beneficio de la terapia, los cuales son la carga mutacional del tumor (TMB, por sus siglas en inglés) y el PD-L1. Estos se analizaron en subgrupos los cuales no arrojaron datos significativos. No obstante, los autores sugieren que mayor investigación es necesaria dado que primero, no se pudo obtener todas las biopsias para evaluar PD-L1 en parte por la necesidad de iniciar tratamiento cuanto antes y por la dificultad de obtención del tejido, y también porque evidencia científica anterior establece que ambos biomarcadores tienen relevancia en relación con la terapia (142).

Con respecto a la parte de seguridad, se incluyeron igualmente los resultados haciendo énfasis en la no alteración del perfil de eventos adversos, al combinar las terapias. Esto se reafirmó diciendo que el perfil de seguridad es congruente con las toxicidades de las terapias individuales. Se adjuntó una tabla con los eventos adversos y se hizo una referencia a las guías de tratamiento de eventos adversos por inmunoterapias dadas por la ESMO. (Ver figura 10.)

Table 3. Adverse Events Related to the Trial Regimen.*						
Event	Atezolizumab Group (N=198)			Placebo Group (N=196)		
	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 5
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	73 (36.9)	112 (56.6)	3 (1.5)	68 (34.7)	110 (56.1)	3 (1.5)
Adverse events with an incidence of $\geq 10\%$ in any grade category or events of grade 3 or 4 with an incidence of $\geq 2\%$ in either group						
Neutropenia	26 (13.1)	45 (22.7)	1 (0.5)	20 (10.2)	48 (24.5)	0
Anemia	49 (24.7)	28 (14.1)	0	41 (20.9)	24 (12.2)	0
Alopecia	69 (34.8)	0	0	66 (33.7)	0	0
Nausea	62 (31.3)	1 (0.5)	0	58 (29.6)	1 (0.5)	0
Fatigue	39 (19.7)	3 (1.5)	0	37 (18.9)	1 (0.5)	0
Decreased neutrophil count	7 (3.5)	28 (14.1)	0	12 (6.1)	33 (16.8)	0
Decreased appetite	39 (19.7)	2 (1.0)	0	26 (13.3)	0	0
Thrombocytopenia	12 (6.1)	20 (10.1)	0	14 (7.1)	15 (7.7)	0
Decreased platelet count	17 (8.6)	7 (3.5)	0	21 (10.7)	7 (3.6)	0
Vomiting	25 (12.6)	2 (1.0)	0	19 (9.7)	3 (1.5)	0
Constipation	19 (9.6)	1 (0.5)	0	25 (12.8)	0	0
Leukopenia	15 (7.6)	10 (5.1)	0	10 (5.1)	8 (4.1)	0
Decreased white-cell count	10 (5.1)	6 (3.0)	0	16 (8.2)	9 (4.6)	0
Diarrhea	15 (7.6)	4 (2.0)	0	18 (9.2)	1 (0.5)	0
Febrile neutropenia	0	6 (3.0)	0	0	12 (6.1)	0
Infusion-related reaction	6 (3.0)	4 (2.0)	0	9 (4.6)	1 (0.5)	0

* The date of data cutoff was April 24, 2018. Multiple occurrences of the same adverse event in one patient were counted once at the highest grade for the preferred term. The incidence of treatment-related adverse events associated with any component of the trial regimen is shown.

Figura 2. Eventos adversos relacionado a la administración de los regímenes en ambos brazos del estudio IMpower 133.

Para el manejo específico de estos efectos adversos se pueden consultar las guías publicadas por la ESMO relacionadas con el manejo en caso de que estos se presenten ⁴².

Algo a tomar en cuenta es que otro de los *endpoints* importantes, *time to deterioration* (TTD), arrojó datos sobre que el tiempo para llegar deterioro es mayor en el brazo de

Figura 10. Sección del perfil de seguridad para el estudio IMpower 133, estudio pivotal para el caso del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

Con respecto a la sección de farmacoeconomía (Figura 11), se incluyeron algunos datos de un estudio sobre costos de un estudio farmacoeconómico revisado, pero se incluyó en los comentarios que todavía no hay datos disponibles para la región de Centroamérica y Caribe, esto posiblemente tiene que ver con que no se han hecho suficientes estudios de este tipo por parte de los entes evaluadores en salud como el NICE que son valiosos para la toma de decisiones en la región de Centroamérica y Caribe (17). Aun así, la terapia atezolizumab fue recomendada y

señalada costo-beneficiosa en un análisis anterior de este ente para la patología de NSCLC (143,144).



Análisis farmacoeconómico (Opcional)

13

Cáncer de Pulmón

Según datos del 2012, y para países de la región, se estimó la incidencia del cáncer de pulmón, teniendo por ejemplo que para países de la región como Costa Rica la incidencia era de 7 habitantes por cada 100 000, y con un índice de mortalidad-incidencia de 84% se instauraba en ese momento como la 5 causa de muerte relacionada a cáncer. En la misma línea, los costos generales asociados a cáncer de pulmón estimados con base en una intrapolación del gasto de Brasil, que fue definido como el país base para estos cálculos, rondaban los \$14 238 925 mientras que el costo directo por un paciente de cáncer es de \$34 832.⁴³ Asimismo, los costos indirectos que incluyen el absentismo laboral y los costos de la pérdida en productividad pueden aproximarse mediante algunos modelos estadísticos. Este tipo de estudios de costos se basan en algunos índices como el índice de desarrollo

Importante:
*Análisis farmacoeconómico:
No hay evidencia suficiente que refleje la situación en los países de CAC, sin embargo en UK atezolizumab está recomendado por NICE.

Figura 11. Sección de análisis farmacoeconómico: Caso dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes de Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas en estadio extensivo.

Cuando se realiza un estudio farmacoeconómico es necesario: definir objetivos y perspectiva, qué intervenciones (terapias) se van comparar, y además es necesario plantear el método farmacoeconómico. Por otra parte, se debe seleccionar un modelo para análisis que sea adecuado, pudiendo ser este un modelo de árbol de decisiones o el modelo de Markov, que asume distintos estadios y la probabilidad de pasar de uno a otro o de permanecer igual (145).

Elaborar o diseñar estos modelos involucra el uso de herramientas estadísticas que no son de interés para el caso de estudio particular, sin embargo, otros aspectos lo son para explicar qué podría tomar en cuenta un análisis de este tipo. Los modelos se nutren con distintas variables a tomar en cuenta a las cuales se les asignan probabilidades y valores monetarios. Se define el horizonte temporal, costos en general, utilidades y otros elementos que construyen el caso de base a analizar. Dentro de los costos se incluyen generalmente, los asociados a los tratamientos evaluados, los costos de administración, costos de soporte, costos de tratamiento

de eventos adversos, costos de terapias subsecuentes, costos paliativos y demás. Los costos indirectos no se incluyen muchas veces en los estudios, debido a que son difíciles de calcular, esto porque toman en cuenta aspectos como pérdidas de productividad, transporte y otros elementos que no pueden ser extrapolables (144).

Los resultados después del análisis de las variables se reportan de distintas formas. Para oncología, generalmente se utilizan los años de vida ajustados por calidad (QALY) y los años de vida ganados (LYG, por sus siglas en inglés). Dicho análisis contempla el concepto del *descuento* el cual toma como principio que el dinero y salud son menos valiosos en cualquier otro momento que no sea el presente. Además los análisis generalmente, son de costo incremental por lo que el ICER, que describe la relación del valor terapéutico añadido y el coste de oportunidad, es una buena forma para visualizar los beneficios de una terapia, en función del costo. Anudado a esto, análisis de sensibilidad y limitaciones ayudan a validar el estudio farmacoeconómicos (145,146).

Volviendo a las secciones del dossier, se agregó en el documento la conclusión mencionando en pocas palabras la necesidad no cubierta que la terapia plantea solventar. Se incluyen las referencias inmediatamente después en caso de que cualquiera que lea el documento requiera revisar alguna con más detalle.

Conclusión:

La eficacia demostrada en el análisis inicial del brazo de atezolizumab del estudio IMpower133, fue confirmado en este análisis actualizado, es importante recalcar el beneficio en sobrevida de este régimen, con una reducción relativa de riesgo de muerte de 30% ($p=0.0069$) en los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo [(mediana de sobrevida de 12.3 meses; 95% intervalo de confianza [CI], 10.8 a 15.9), en comparación con el grupo placebo (mediana 10.3 meses; 95% CI, 9.3 a 11.3)]. La mediana de PFS fue mayor con el grupo de atezolizumab (5.2 meses; 95% CI, 4.4 a 5.6) en comparación con el grupo placebo (4.3 meses; 95% CI, 4.2 a 4.5) con un hazard ratio de 0.77 ($p=0.017$). En cuanto a seguridad se puede decir que a pesar de ser un anticuerpo monoclonal, pocos efectos secundarios adicionales fueron identificados y los efectos presentados no sobrepasan los presentados por la terapia en cuestión. Dado que atezolizumab prolonga sobrevida global, y sobrevida libre de progresión, esto independientemente del nivel de PD-L1, y no representa grandes cambios en la seguridad con respecto a las terapias usuales, esta es la opción más adecuada para los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo.

|

Referencias:

(1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer

Figura 12. Cierre del dossier de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido para pacientes con Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas en estadio extensivo.

Se adjuntó en los anexos el algoritmo para elección del tratamiento de preferencia en caso de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas en estadio extensivo, para el cual el atezolizumab + el carboplatino y etopósido están recomendados.

2. *Dossier de acceso para entrectinib como terapia de preferencia en primera línea esquema de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.*

En el caso de este dossier la dinámica de realización fue similar al dossier de atezolizumab en SCLC, sin embargo algunas particularidades como la que ya es clara por la diferencia en la terapia se discuten en este apartado. En este segundo dossier se plantea una necesidad no cubierta de otro subtipo de cáncer de pulmón,

pero esta vez para la patología de células no pequeñas, específicamente el subtipo ROS1+. Se planteó para esto un documento que incluyó igualmente una sección de índice la cual expone en la figura 13.

Índice de contenidos

<u>Glosario de abreviaturas</u>	3
<u>Cáncer de Pulmón</u>	4
<u>Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas (NSCLC)</u>	5
<u>Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ROS1+</u>	8
<u>Entrectinib en NSCLC ROS1+: Mecanismo de acción y farmacocinética</u>	11
<u>Entrectinib: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis</u>	11
<u>Estudios clínicos de eficacia y seguridad para Entrectinib:</u>	12
Descripción:	
❖ Cuadro comparativo de los aspectos de los estudios más relevantes.....	12
❖ Descripción general de los estudios para el análisis integral.....	15
Resultados:	
❖ Eficacia.....	17
❖ Perfil de Seguridad.....	18
❖ Análisis de puntos clave.....	19
<u>Análisis farmacoeconómico</u>	19
<u>Conclusión</u>	20
<u>Referencias</u>	21
<u>Anexos</u>	25

Figura 13. Índice de los dossiers de acceso: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.

Para la primera parte de la sección (página 4) se contextualiza la patología de cáncer de pulmón, al igual que en el primer dossier. El último párrafo incluyó información sobre el subtipo de cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC) y su comparación con el SCLC. (ver figura 14.)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

El cáncer de pulmón es la enfermedad líder a nivel mundial para ambos sexos y la segunda causa de muerte en Estados Unidos. Se espera para el año 2019 tener 228,150 casos nuevos (116,440 en hombres y 111,710 en mujeres) de cáncer de pulmón y bronquios, y 142,670 se estima que ocurren muertes (76,650 en hombres y 66,020 en mujeres) debido a la enfermedad. (12). Tomando los valores de Globocan para cáncer de pulmón del año 2018, se pueden atribuir 1.78 millones de casos a NSCLC en ese mismo año. (1)

La investigación en este subtipo de cáncer había estado estancada por aproximadamente 20 años en parte por esfuerzos ineficaces por encontrar una cura por lo que se le había dado un enfoque mayoritariamente paliativo en cuanto a su manejo. Los primeros tratamientos basados en platino y terapia de soporte demostraron mejoras pequeñas significativas. En caso de fallo con la primera línea se utilizaban algunas quimioterapias citotóxicas como el docetaxel o el pemetrexed siempre y cuando el *performance status* (PS) del paciente lo permitiera. La adición de drogas antiangiogénicas a las terapias clásicas más adelante, generó mejoras en la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés) de los pacientes, esto con respecto a las terapias clásicas, sin embargo al no ser tan impactantes se siguió buscando mejores opciones. (13)

Para pacientes con NSCLC, tiene implicación clínica saber si el tipo de histología es escamosa o no escamosa más aún cuando se conocía sobre biomarcadores específicos. Los subtipos no escamosos corresponden principalmente a adenocarcinoma y tumores de células grandes. El adenocarcinoma se origina de células secretoras y estructuras glandulares, tiende a crecer lentamente y ocurre más comúnmente en no fumadores. Por su parte, el tumor de células grandes tiende a crecer y esparcirse rápidamente (14). Basándose en esta clasificación, se tomaban decisiones para definir el tratamiento en pacientes con esta patología. Por ejemplo, para un adenocarcinoma pulmonar avanzado sin biomarcadores definidos el pemetrexed había demostrado efectividad aumentada. Otro ejemplo podría ser los problemas de toxicidad del bevacizumab en histologías escamosas. (15) Es importante aclarar que NSCLC puede ser clasificado convencionalmente según el criterio TNM, así definido por la IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) con participación de la UICC (Unión Internacional para el Control de Cáncer) y el AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). El algoritmo para la toma de decisiones con

Importante: Población susceptible, incidencia, pronóstico, síntomas, clasificación, algoritmo de diagnóstico de la patología, tratamiento actual.

Figura 14. Delimitación de la patología por subtipo específico: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.

En los siguientes párrafos, se amplió la definición de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas y se mencionó su impacto en la salud la población mundial. Aquí en esta sección se hizo énfasis en la necesidad de estudiar más a fondo la histología del subtipo de cáncer pero también se incluyó información sobre los biomarcadores que se conocen hasta la fecha, los cuales surgieron a partir de patrones de mutación oncogénicos. Se mencionó sobre ALK, EGFR, CTLA-4, y PD-L1/2 y sus tratamientos. Además se incluyó sobre otras mutaciones como BRAF, KRAS, HER2 y ROS1 el cuál corresponde a aproximadamente el 2% de los casos de NSCLC (147). De la mano con esto, se agregó a la discusión el diagnóstico que se utiliza y se incluyeron nuevas estrategias diagnósticas como la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). En esta sección se planteó el estadiaje de la enfermedad y la forma en la que se interviene la misma en la actualidad.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1+:

Desde el descubrimiento del biomarcador ROS proto-oncogen 1 (ROS1) en células de un glioblastoma en 2007, se han hecho esfuerzos por determinar su relevancia en distintos tipos de cáncer. ROS1 es una proteína integral tipo 1 perteneciente a una familia de receptores de tirosin quinasa la cual es codificada por el gen ROS1 que se encuentra en el cromosoma 6. Está presente en distintos tipos de cáncer y es susceptible a rearrreglos intracromosómicos e intercromosómicos, generando así fusiones quiméricas de genes que desarrollan tirosin quinazas con capacidad de transformación oncogénica. Los rearrreglos ocurren en distintos tipos de cáncer además del glioblastoma como lo son el colangiocarcinoma, el cáncer ovárico, el cáncer gástrico, el cáncer colorrectal y el NSCLC (29) (30). Los rearrreglos en ROS1 en NSCLC fueron identificados en 2007. Se reconoce que cerca de un 1% a 2% de los pacientes con esta patología son ROS1+ lo cual corresponde a Aproximadamente 36 500 pacientes alrededor del mundo (29) (28) . Ocurre mayormente en mujeres y cuenta con una media de edad de 50 años. Además no se relaciona fuertemente con el fumado.(24)

Hasta ahora distintos tipos de rearrreglos cromosómicos han sido identificados para ROS1. Estos rearrreglos se dan entre el dominio tirosin quinasa y algunas de las siguientes proteínas como CD74, FIG, SDC4, EZR, and SLC34A2. En total han sido identificadas cerca de nueve proteínas con las que se puede dar la fusión. Exceptuando a FIG y EZR, estas están localizadas en cromosomas distintos al que contiene el gen ROS1. El CD74 es el más común incluso en la patología NSCLC. La proteína generada normalmente es considerada de activar distintas vías de señalización relacionadas con diferenciación, proliferación, crecimiento y supervivencia por medio de vías como RAS/RAF/MEK or MAPK, JAK/STAT3 y PI3K/AKT/mTOR. Estas vías se ven afectadas cuando ocurre la fusión. (31) . Para el caso de diagnóstico, se considera positivo una muestra de tejido o citología si hay rearrreglos de ROS1 detectables a nivel del ADN u ARN. proteínas de fusión con características ROS1 son consideradas también positivas. (28)

Algunos autores sugieren la posibilidad de patrones metastásicos en pacientes con cáncer de pulmón. Evaluaciones sobre los estadios iniciales han determinado que cerca del 40 al 60% de los pacientes presentan estadios metastásicos. Los sitios más comunes de metástasis encontrados en distintas evaluaciones son pulmón, cerebro, hígado y glándula adrenal. Pese al estudio de algunas variables histológicas y clínicas, aún no se ha podido explicar las diferencias en el potencial metastásico y la subsecuente progresión. Por esta información de

Importante:
Caracterización del perfil del tipo de cáncer ROS1+.(Relación entre este subtipo de cáncer y las metástasis a cerebro)
Diagnóstico y tratamiento (comparación de terapias actuales)

Figura 15. Necesidad médica no cubierta a la que respondería la terapia: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.

La siguiente sección, tal y como lo muestra la parte de comentarios de la figura 15., es para caracterizar la patología en presencia de una mutación del proto-oncogen ROS1+. El objetivo de la sección también es mostrar que el perfil de metástasis cerebral con este subtipo de cáncer es alto por lo que una terapia que sea efectiva en sistema nervioso central es necesaria.

Se incluyó información en relación con que el *testing* en ROS1+ el cuál está recomendado por la NCCN con un nivel de evidencia categoría 2A que es asignado como opción *default* cuando la evidencia es baja. Con respecto al tratamiento se han utilizado terapias como inhibidores de tirosin quinasa (eg. crizotinib y ceritinib) y quimioterapias (eg. pemetrexed) con evidencia 2A, según la valoración de la NCCN. Sin embargo, se menciona que ninguna de estas terapias es lo

suficientemente efectiva como para evitar recaídas y metástasis a los pocos meses (148–150). En este caso se hace alusión a la sección de anexos la cual incluyó el algoritmo para diagnóstico, y para tratamiento.

Entrectinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1+: Mecanismo de acción y farmacocinética.

Entrectinib es un potente y selectivo inhibidor oral de distintos dominios tirosin quinasa de proteínas pertenecientes a la familia TRK (TRKA, TRKB and TRKC). Es además inhibidor del proto-oncogen tirosin proteína quinasa (ROS1) y la quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Tiene la característica de ser activo en sistema nervioso central. Se cree que su mecanismo de acción es la inhibición de la cascada de señalización mediada por MAPK – PI3K/AKT y que está relacionada con el crecimiento celular, la proliferación celular, la fosforilación otros receptores y la apoptosis. Fue diseñado para poder cruzar barrera hematoencefálica y demostrar actividad clínica en tumores primarios y en metástasis secundarias ocurridas en el sistema nervioso central. (19) (40)

Todos los protocolos de uso actuales utilizan como régimen de toma el entrectinib 30 minutos después de las comidas. Esto porque los resultados de algunos estudios sobre farmacocinética refieren que las concentraciones máximas se al. Entrectinib se une a proteínas un 99,5%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Tiene farmacocinética lineal. La vida media terminal media fue de ~ 20 horas en el estado alimentado, que apoya la dosificación una vez al día. Entrectinib es principalmente metabolizado por CYP3A4 con una contribución menor de CYP2C9 y CYP1C19. (25)

Entrectinib: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis.

Actualmente el entrectinib cuenta con un *priority review* por parte de la FDA para dos indicaciones. Un *priority review* esencialmente lo que hace es agilizar el proceso por el que una droga es evaluada por la FDA. De esta forma el proceso se reduce a aproximadamente 6 meses y es dado a drogas que son prometedoras según los ensayos clínicos y/o que responden a una necesidad no cubierta. (41)

La decisión de la agencia incluye el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos con tumores avanzados localmente o metastásicos que sean positivos para una fusión del receptor de quinasa de tropomiosina neurotrófica (NTRK, por sus siglas en inglés), cuyas terapias iniciales han fallado o no existe terapia estándar aceptable. El otro caso incluye el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1+. Además, para Entrectinib también fue concedida una *Breakthrough Therapy Designation* (BTD) por la FDA; una *Priority Medicines* (PRIME) *designation* dada por la EMA y una *Sakigake designation* por las autoridades japonesas de salud para el tratamiento de NTRK+s. (42)

La aplicación para nueva droga presentada por la compañía Roche Servicios S.A (NDA, por

Figura 16. Características de la terapia a la que responde el dossier: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.

Las siguientes secciones (figura 16.) responden a las características del entrectinib, mecanismo de acción y otras consideraciones como forma farmacéutica, y dosis. El medicamento tiene la particularidad de que no es un anticuerpo monoclonal

como el caso del atezolizumab, el mismo es un inhibidor oral de distintos dominios tirosin quinasa de proteínas pertenecientes a la familia TRK (TRKA, TRKB and TRKC). Es además inhibidor del proto-oncogen tirosin proteína quinasa (ROS1), y la quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Tiene la característica de ser activo en sistema nervioso central. Se cree que su mecanismo de acción es la inhibición de la cascada de señalización mediada por MAPK – PI3K/AKT que está relacionada con el crecimiento celular, la proliferación celular, la fosforilación otros receptores y la apoptosis (151,152).

Con respecto a las aprobaciones e indicaciones, se creyó importante incluir que la FDA designó con un *priority review* al medicamento para dos indicaciones. Además obtuvo una *Breakthrough Therapy Designation* para la indicación en NSCLC con rearrreglos en NTRK y una designación PRIME (*Priority Medicines*) por parte la EMA para la misma indicación. Estas designaciones forman parte de las estrategias para aprobaciones aceleradas por parte de estos entes (153). Los *priority reviews* tienden a reducir el tiempo de evaluación que una tecnología requeriría para ser aprobada, sin embargo la misma debe de haber sido sometida mediante una aplicación y esta aplicación debe incluir información sobre eficacia y seguridad. La información sobre eficacia y seguridad se ha obtenido en el caso particular mediante distintos estudios mostrados en la figura 17.

Figura 17. Evidencia de estudios clínicos que respalden el beneficio de la terapia

Estudios clínicos para entrectinib:

Los estudios clínicos relevantes se mencionan a continuación:

Tabla I. Estudios realizados para entrectinib hasta la fecha (25).

Nombre del estudio	Diseño del estudio	Objetivos del estudio	Tipo de población meta
RXDX-101-02 (STARTRK-2) (43)*	Fase II, multicéntrico, open-label, y estudio basket con registro permitido globalmente. Actualmente sigue reclutando. Régimen de toma: Entrectinib 600 mg QD por 28 días.	<u>Objetivos primarios:</u> Tasa de respuesta objetiva (ORR). <u>Objetivos secundarios:</u> Duración de la respuesta (DOR). Tiempo de respuesta. Tasa de beneficio clínico. Respuesta de tumores intracraneal. Sobrevida libre de progresión en CNS. Sobrevida libre de progresión (PFS). Sobrevida global (OS).	Adultos con tumores metastásicos/avanzados que presenten fusiones de genes que incluyan NTRK1/2/3, ROS1 o ALK. (El brazo de ALK)
ALKA-372-001 (44)	Primer estudio en humanos, Fase I, multicéntrico, open-label, estudio dosis ascendente (con escalación de dosis). Régimen de toma:	Toxicidad limitante de dosis (DLT, por sus siglas en inglés) Dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) Dosis recomendada para la fase II (RP2D, por sus siglas en inglés)	Adultos con tumores metastásicos/avanzados, incluidos pacientes con alteraciones moleculares como en TRK A,B,C o ROS1.

Importante:

- *Mención de los 5 estudios más importantes para entrectinib
- *Descripción del análisis conjunto de la triada del STARTRK-2, STARTRK-1 y el ALKA-372-001 los cuales sostienen la parte de eficacia y seguridad para la terapia. (población, resultados, eficacia y seguridad)

propuesta: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.

En esta sección se incluyeron los estudios clínicos más relevantes sobre la evaluación clínica del entrectinib. Cada uno de ellos cuenta con distintas características (descripción, objetivos, población), dependiendo de la fase en la que están. Por ejemplo, los estudios fase I para entrectinib incluyeron objetivos relacionados con determinación de dosis óptimas y temas de toxicidad. Por ejemplo, en los objetivos secundarios del RXDX-101-03 (fase I) en población infantil se evaluó la seguridad. Se creyó provechoso agregar este apartado a razón de poder mostrar que la terapia se encuentra en etapas más tempranas de desarrollo, esto al compararlo con otras como el atezolizumab las cuales ya tienen aprobaciones para otras indicaciones en el mercado.

Este apartado es importante porque resalta la forma en la que se realizó el análisis de eficacia y seguridad, la cual involucró una valoración conjunta (*pooled analysis*)

de distintos estudios, STARTRK-2, STARTRK-1, ALKA-372-001. Además se incluyó al estudio B-FAST, uno de los estudios que actualmente está reclutando pacientes en la región, Costa Rica es uno de los países. Este es un estudio fase II/III con distintas cohortes para cáncer de pulmón de células no pequeñas. Una de las cohortes plantea el tratamiento con entrectinib en pacientes ROS1 positivos. Es el primer estudio que ha involucrado el uso de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) utilizando muestras sanguíneas y además es uno de los estudios que utilizan protocolo *umbrella* (154).

Con respecto a los resultados del *pooled analysis*, se plasmó al igual que en el otro documento, la información relativa a eficacia y seguridad. En cuanto a eficacia clínica, los resultados plantearon que los tumores disminuyeron su tamaño (tasa de respuesta objetiva de 68%) en los pacientes. Además, la mediana de duración de la respuesta (mDOR) de 29 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS) fue de 30 meses. Se vio también una mejoría de la respuesta en pacientes con metástasis en sistema nervioso central (tasa de respuesta objetiva intracraneal de 83%). En cuanto al perfil de seguridad, entrectinib demostró ser consistente con otros análisis previos y no fueron señaladas precauciones especiales (155).

Dado que los resultados de este análisis fueron los sometidos a las entidades regulatorias, y el enfoque de sometimiento es un poco diferente por el tipo de datos recogidos, se agregó en el dossier una sección de análisis de puntos claves la cual incluyó las razones en las que es válido utilizar la metodología de análisis conjunto en los casos en no hay revisiones sistemáticas (metaanálisis). Además, se destaca la robustez de los resultados cuando estos reflejan beneficios aún después analizarse por el investigador y por un comité externo. Esta segunda metodología se conoce como *blinded independent central review*.

Esta sección de puntos claves incluyó una comparación entre el entrectinib y uno de los estándares de tratamiento, el crizotinib el cual sigue recomendado en las guías de la NCCN y además está aprobado según la EMA y la FDA. Los resultados de distintos estudios favorecen al entrectinib.

Análisis Farmacoeconómico:

Actualmente el entrectinib se encuentra en proceso recibir la evaluación de la eficacia clínica y costo-efectiva por parte del National Institute for Health and Care Excellence con el fin de dar autorización de comercialización para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con fusión ROS1 positiva en estadio localizado avanzado o metastásico. De la mano con este, está otro proyecto actual el cual consiste en evaluar la terapia de entrectinib pero como inhibidor del biomarcador NTRK. Este segundo reporte se espera para el 2020. Ambos proyectos tienen como objetivo evaluar contra las terapias existentes en el mercado como el pemetrexed y en su análisis plantean incluir los costos relacionados con su diagnóstico. Aun así, análisis farmacoeconómicos posteriores son necesarios poder evaluar de la mejor forma la inclusión de esta terapia.(51) (52)

Figura 18. Sección del análisis farmacoeconómico: Caso del dossier de entrectinib como terapia de preferencia en primera línea para Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas en pacientes ROS1 positivos, en estadio metastásico o localmente avanzado.

Con respecto a la parte farmacoeconómica, se mencionó en el documento que ya la solicitud y presentación de la data se entregó al NICE, ente evaluador de tecnologías en salud del Reino Unido. Se espera el análisis de costo-efectividad para las indicaciones en ROS1 y NTRK para el 2020.

Por último, se incluyó en el dossier, una sección de conclusiones como la del dossier anteriormente descrito, planteando los *scientific statements* del documento, los cuales responden al beneficio de entrectinib en relación con las terapias estándar y también su utilidad en casos de metástasis en sistema nervioso central. Se incluyen en última instancia las referencias y los anexos sobre el diagnóstico y terapia actual para este cáncer, esto según las guías de la NCCN.

3. Dossier de acceso para atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

Este documento estuvo enfocado a contextualizar la patología del cáncer de mamá y plantear el racional de que la terapia atezolizumab puede ser efectiva y segura para un subtipo de cáncer de mamá conocido como cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés). El documento se realizó siguiendo la misma dinámica de creación que los otros dos documentos. Anudado a esto se planteó

una encuesta sobre tendencia prescriptora con el fin de que cuando la misma se emplee se pueda contextualizar de mejor manera en cuanto a esquemas de tratamiento actuales en la región de Centroamérica y Caribe e incluir dicha información en el dossier.

El dossier expuesto incluyó con un encabezado similar al de los otros dos documentos. En el mismo, se plantearon los objetivos y lo que trató de abarcar dicho dossier. Además, se agregó un índice para el mismo el cual se muestra en la figura 19.

Índice de contenidos

<u>Glosario de abreviaturas</u>	3
<u>Cáncer de mama</u>	4
<u>Cáncer de mamá triple negativo</u>	7
<u>Tecentriq (atezolizumab) para TNBC: Racional de su uso y mecanismo de acción</u>	10
<u>Tecentriq + Nab-paclitaxel: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis</u>	12
<u>Estudios clínicos de eficacia y seguridad para atezolizumab (Tecentriq):</u>	13
Descripción:	
❖ Cuadro comparativo de los aspectos de los estudios más relevantes.....	13
❖ Descripción general del estudio IMpassion 130 para el análisis integral.....	15
Resultados de IMpassion 130:	
❖ Eficacia.....	18
❖ Perfil de Seguridad.....	24
Comparación indirecta de estudios.....	26
<u>Análisis farmacoeconómico</u>	28
<u>Conclusión</u>	29
<u>Referencias</u>	31

Figura 19. Índice de los dossiers de acceso: Caso del dossier de atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

Según este índice, la primera sección correspondió a la caracterización de la patología. Esta incluyó aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en el mundo

para hacer constar, que según estadísticas es el segundo cáncer más diagnosticado después del de pulmón. Se incluyó datos en cuanto a incidencia y mortalidad de la enfermedad para algunos países específicos de la región Centroamérica y Caribe (Costa Rica, Panamá, República Dominicana, El Salvador y Guatemala). Algo que pareció importante agregar, fue la subclasificación histológica de la patología, la cual corresponde a tres distintas agrupadas según la presencia de receptores hormonales y HER2. Además, se creyó pertinente al igual que en el caso de los otros dossiers, mencionar aspectos sobre factores de riesgo, síntomas y signos, diagnóstico y tratamiento.

La siguiente sección estuvo enfocada a cáncer de mama triple negativo con la idea contextualizar la necesidad médica no cubierta, para esto se investigó sobre epidemiología, así como sobre particularidades del diagnóstico y terapia actual. Este tipo de cáncer es agresivo y con una tendencia a progresión alta, aún después de utilizar las terapias usuales. Actualmente se ha sugerido que el mismo es sensible a drogas citotóxicas en formato de esquema individual pues las combinaciones efectivas han sido pocas (156–158). Para esta sección se especificó el algoritmo de tratamiento actual para esta patología según las guías de la NCCN.

Con el fin de adaptar aún más la utilidad del dossier, a los países específicos y a petición del equipo de área terapéutica, se creyó pertinente la realización de una encuesta de tendencia prescriptora tomando en cuenta los países anteriormente mencionados. Sin embargo, la contestación de la misma se encuentra pendiente. Su información podría discutirse en el dossier preliminar que se diseñó o incluso utilizarse para otros fines del *Disease Area Team*. En la Figura 20. se muestra a grandes rasgos el formato de dicha encuesta la cual se encuentra en los anexos.

Terapia de preferencia en cáncer de mama triple negativo (TNBC)

El presente documento surge a raíz de una alianza en la Universidad de Costa Rica y Roche servicios S.A CAC y tiene como objetivo determinar cuál es la tendencia prescriptora actual por parte de médicos oncólogos en cuanto al cáncer de mama triple negativo en los países Costa Rica, Panamá, República Dominicana Guatemala y El Salvador, esto con el fin de utilizar los datos en la presentación final del pasante de Medical Affairs Jose Pablo Zúñiga Villalobos. La información brindada se mantendrá anónima, confidencial y será usada únicamente por la Universidad de Costa Rica para fines de investigación. Le tomará un aproximado de 5 minutos completarla.

*** Required**

1. Seleccione el país en que ofrece servicios médicos oncológicos: *

Costa Rica

Panamá

República Dominicana

Guatemala

El Salvador

Other: _____

2. Sector en el que brinda servicios: *

3. De acuerdo con el nivel de preferencia y nivel de prescripción, seleccione los medicamentos que utiliza para tratar el cáncer de mama triple negativo (TNBC) en primera línea (Mueva la barra para ver todas la opciones) :

	Docetaxel	Ciclofosfamida	Atezolizumab + Nab-paclitaxel	Inhibidores de PARP: olaparib, talazoparib	Eribulina	Vinorelbina
Primera opción	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Segunda opción	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tercera opción	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cuarta opción	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. En caso de utilizar medicamentos en esquemas combinados indique cuál es su esquema de preferencia:

Doxorubicina + ciclofosfamida (AC)

Epirubicina + ciclofosfamida (EC)

Ciclofosfamida + metotrexate + 5-fluorouracilo (CMP)

Capecitabina + docetaxel

Paclitaxel + gemcitabina (GT)

Figura 20. Encuesta de tendencia de prescripción por parte de los médicos oncólogos en la patología de cáncer de mama triple negativo para el uso en el caso del dossier de para atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

La encuesta planteada incluyó un encabezado con el objetivo de la misma, además, está dirigida a médicos oncólogos y cuenta con 5 preguntas que responden a: país donde se ofrecen servicios, sector en el que brindan servicios, a terapias de preferencia según las guías de la NCCN y ESMO, uso de esquemas combinados, y a la sobrevivencia de los pacientes con las terapias usadas. La idea es que con estos datos se puede incluir una contextualización más atinada de la situación de los países en estudio en el dossier, sumado a esto puede ser la misma de utilidad para el *Disease Area Team* porque puede ayudar a los miembros del equipos a comprender mejor el entorno competitivo para la terapia planteada y determinar espacios en los que la terapia tendría cabida.

Con respecto a las dos secciones posteriores sobre “Tecentriq (atezolizumab) para TNBC: Racional de su uso y mecanismo de acción” y “Tecentriq + Nab-paclitaxel: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis” se puede mencionar algunos aspectos importantes que se creyeron pertinentes para el dossier. Se incluyó una sección haciendo que el bloquear PD-L1 y reactivar células T resulta en un beneficio para pacientes con cáncer en estadio IV. Además se incluyó el mecanismo del atezolizumab el cual es el mismo que el explicado para el primer dossier. Es relevante mencionar que se agregó una justificación sobre que la expresión del PD-L1 en cáncer de mama triple negativo está aumentada (40% de los cánceres son PD-L1 positivo) por ser un cáncer con fenotipo inmunogénico, lo que quiere decir que hay respuestas inmunes proinflamatorias que están asociadas a su crecimiento. Este fenotipo proinflamatorio es atribuido en parte a expresiones altas de linfocitos infiltrantes tumorales. A pesar del alto grado de infiltración de células inmunes, los marcadores para células T activadas y células citotóxicas efectoras son más bajos en TNBC que en tejidos normales. Además, este cáncer ha demostrado tener aumentada la expresión de proteínas supresoras de la respuesta inmune por lo que se podría pensar que las células cancerígenas han encontrado formas para desactivar células T y evadir respuesta inmune (56).

Por la razón anterior se defiende la necesidad del diagnóstico para PD-L1. El mismo se puede llevar a cabo mediante el ensayo de inmunohistoquímica VENTANA PD-L1 (SP142), ensayo avalado para el uso con Tecentriq (atezolizumab) en carcinoma metastásico urotelial (en células inmunes), en cáncer de pulmón de células no pequeñas (en células inmunes y células tumorales) y recientemente para uso en cáncer de mama triple negativo (159).

Se incluyó, al igual que en los otros dossiers, el mecanismo de acción y características del otro medicamento que se utiliza en la dupla, el nab-paclitaxel con el fin de introducir por qué este medicamento es más adecuado que el paclitaxel y así reforzar su posible uso. La razón es que el nab-paclitaxel (Abraxane) es una formulación de paclitaxel unido a albúmina. El paclitaxel es un inhibidor de microtúbulos que promueve el ensamblaje y estabiliza los mismos, previniendo así la despolimerización y por ende la mitosis. El nab-paclitaxel se desarrolló para evitar las toxicidades asociadas con los vehículos que son necesarios para la

administración parenteral de paclitaxel (aceite de ricino polietilado y polisorbato 80). Además no requiere administración conjunta con esteroides los cuales se cree pueden intervenir con la efectividad de la inmunoterapia (160,161). Por otro lado, se mencionó que la razón de la combinación entre el atezolizumab y el Nab-paclitaxel se relaciona con la capacidad de la quimioterapia para producir antígenos tumorales los cuales pueden reconocidas por las células presentadoras de antígeno y así propiciar que se reactive la respuesta inmune (162).

Con respecto a las aprobaciones e indicaciones se agregó que la terapia en combinación fue aprobada para comercialización por la FDA el 8 de marzo del 2019 para la indicación de cáncer de mama triple-negativo localmente avanzado o no resecable (TNBC), en pacientes adultos, cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1%, valor determinado por una prueba aprobada por el mismo ente. Además se incluyeron aprobaciones como la de cáncer urotelial metastásico y otras mencionadas también en el primer dossier, esto con el fin de hacer ver que la terapia actualmente tiene viabilidad en otras necesidades médicas no cubiertas (163).

En cuanto a la información de la presentación y dosis colocada en el dossier se mencionó que el atezolizumab tiene una sola presentación de la cual es vial con una solución intravenosa de 1200 mg/20 mL (dosis que se usa en el caso de la indicación del primer dossier). En caso de este tipo de cáncer y para el estudio registracional IMpassion130, se ajustó la dosis a 840 mg mediante una infusión intravenosa cada dos semanas en un ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad. Estudios fase I apoyaron que dada la farmacocinética de atezolizumab, se permite este cambio en la dosis pues se alcanza el mismo nivel de exposición (162). Por otro lado, se incluyó información consideraciones a la hora de la administración y sobre las pautas de toma definidas según el estudio. El precio del medicamento queda pendiente para incluir por el cambio en el precio dependiendo del país en el que se pretende incluir.

Estudios clínicos de eficacia y seguridad para atezolizumab (Tecentriq):

El objetivo es establecer la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel como un tratamiento efectivo para cáncer de mama triple negativo. El estudio IMpassion130 es uno de los 7 estudios clínicos que se están llevando utilizando TECENTRIQ en varias combinaciones dentro del programa de inmunoterapia para cáncer de mama. El IMpassion130 ([NCT02425891](#)) sigue en transcurso con la intención de obtener información adicional de seguridad, eficacia, y análisis de biomarcadores pero ya no se encuentra reclutando pacientes. El análisis de la seguridad y eficacia se evalúa comparando indirectamente tratamientos para cáncer de mama, esto a partir de una revisión sistemática de estudios clínicos relacionados. De igual manera se incluye una información relevante sobre estudios actuales sobre la patología.

Tabla I. Estudios de relevancia para TNBC

Estudio	Tratamientos involucrados	Endpoint primario	Número de pacientes
Estudios para estadio temprano: Para formato en neoadyuvancia y adyuvancia			

13

IMpassion031 (NCT03197935)	TECENTRIQ + nab-paclitaxel seguido de doxorubicina + ciclofosfamida + TECENTRIQ (seguido de terapia de mantenimiento con TECENTRIQ) versus placebo + nab-paclitaxel seguido por doxorubicina + ciclofosfamida + placebo	pCR	~ 204
IMpassion030 (NCT03498716)	TECENTRIQ + paclitaxel seguido por TECENTRIQ + AC or EC	iDFS	~ 2300

Figura 21. Evidencia de estudios clínicos que respalden el beneficio de la terapia propuesta: caso del dossier de atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

La sección mostrada parcialmente en la figura 21. al igual que la del segundo dossier, corresponde a los estudios actuales que involucran el uso de atezolizumab. Se colocaron en una tabla de forma que se clasificaron según el estadio de los pacientes para los cuales están programados los mismos, se incluyó tratamientos, objetivos y pacientes involucrados. El IMpassion130 se incluyó dentro de los estudios para estadios metastásicos en formato de primera línea.

Posterior a este cuadro se incluyó una descripción de este estudio (IMpassion130) , que se utiliza como estudio pivotal para respaldar el uso de esta terapia en la indicación propuesta. Es un estudio fase III, global, multicéntrico, doble ciego,

randomizado 1:1, a dos brazos, controlado por placebo y diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de TECENTRIQ (atezolizumab) administrado en conjunto con nab-paclitaxel comparando con el placebo en combinación con el nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico, que no han recibido terapia sistémica previa (162).

Algo importante de este estudio, es que se incluyeron pacientes independientemente del nivel de expresión de PD-L1 pero se realizó igualmente un análisis prospectivo utilizando muestras de tumores para determinar dicha expresión de PD-L1 en un laboratorio central mediante el ensayo de inmunohistoquímica VENTANA PD-L1 (SP142). La expresión de PD-L1 en células inmunes, en células tumorales y en linfocitos T infiltrantes se ha asociado con un beneficio al utilizar la terapia atezolizumab.

Se incluyeron objetivos primarios y secundarios evaluables en dos poblaciones definidas, la población seleccionada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) y la subpoblación que resultó PD-L1 positiva. Por otra parte, se planteó la discusión de los resultados de eficacia y seguridad para el estudio examinando cada resultado según los dos grupos (ITT y PD-L1). Los criterios de valoración examinados para eficacia fueron el OS, el PFS, DOR y el GHS/HRQoL (Tiempo de deterioro medido por el estado de salud global/calidad de vida relacionada con salud) (162).

Se puede decir que el estudio IMpassion130 logró su objetivo primario de demostrar mejoras estadísticamente significativas en el PFS con la combinación de TECENTRIQ + nab-paclitaxel en relación con el placebo en combinación con nab-paclitaxel en la población ITT y en la PD-L1 positiva. (PFS en ITT= 7.2 vs 5.5 meses, y PFS en PD-L1=7.5 vs 5.0). La magnitud de la mejora también fue clínicamente significativa. El análisis de sensibilidad fue congruente con el resultado para ambas poblaciones (ITT y PD-L1) (162).

Para el caso del OS, se mencionó en el documento, según lo investigado, que la magnitud de la mejora en la población PD-L1-positiva también fue altamente significativa clínicamente. Aunque la sobrevida en la población PD-L1-positiva no

pudo ser probada formalmente debido a que no se cruzó el límite pre especificado de significación estadística en la población ITT, el beneficio observado es consistente con las mejoras demostradas en todos los demás criterios de valoración de eficacia que se evaluaron. Los HRs para ambos *endpoints* son similares para ambas poblaciones ITT y PD-L1 sugiriendo de esta forma que el beneficio de TECENTRIQ persiste aun después del final del tratamiento. Los resultados de PFS y OS fueron respaldados por resultados de respuesta donde se observaron ORRs numéricamente más altos y DOR más largos con la combinación de TECENTRIQ y nab-paclitaxel en comparación con placebo en combinación con nab-paclitaxel en las poblaciones ITT y PD-L1-positivas. La evaluación de ORR y DOR por IRC mostró resultados similares a las evaluaciones del investigador, lo que respalda aún más la solidez de los resultados (162).

Se agregó en el documento la justificación de un análisis de distintos biomarcadores celulares que se realizó en este estudio registracional con el fin de relacionarlos con la expresión de PD-L1. Se encontró beneficios en la terapia cuando el PD-L1 está expresado en células del sistema inmune. Este fue uno de los resultados que apoya la tesis del perfil inmunogénico de TNBC.

El número necesario a tratar (NNT) en este caso se incluirá en un documento aparte facilitado por el *Disease Area Team* de mama.

La seguridad TECENTRIQ en combinación con nab-paclitaxel definida en el estudio fue también comentada en el dossier. Se incluyó que el atezolizumab bien tolerado y el perfil de seguridad de la combinación fue consistente con los riesgos conocidos de cada componente de tratamiento individual. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Con respecto a la sección de análisis farmacoeconómico, en este caso se comentó sobre la carga humanística y económica de la enfermedad (TNBC). Además, se incluyó un modelo predictivo de estadio costo-efectividad basado en el estudio, planteado por el equipo de evaluación de tecnologías en salud de Roche, que fue facilitado por el *Disease Area Team* de mama y fue realizado para la población de interés (población PD-L1). Estos estudios miden el coste incremental por unidad de

efectividad clínica adicional obtenida. Para esto se usa la relación del coste efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés).

El ICER se utiliza para poder demostrar los QALYs ganados al comparar dos intervenciones en salud. El ICER se puede interpretar pensando que entre mayor sea este es más costosa la intervención para obtener un año extra ajustado por calidad (164). En el caso del análisis particular no se facilitó información sobre el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel porque existen datos que están pendientes, pero el mismo sirvió para mostrar una comparación preliminar entre el nab-paclitaxel y el comparador paclitaxel, siendo más costo-efectivo el nab-paclitaxel. En esto puede incluir cuestiones como el gasto por corticosteroides necesarios en la premedicación, las bolsas de un tipo especial por acción de uno de los vehículos del paclitaxel el cual es el cremophor y otras complicaciones que genera el paclitaxel (neutropenia, hipersensibilidad, hepatotoxicidad). (165)

Al ser un modelo predictivo aproximado puede que este no sea extrapolable a la región de Centroamérica y Caribe, por lo que entidades propias de la región deberían iniciar estudios de costo-efectividad para esta y otras indicaciones.

La última sección incluyó las conclusiones haciendo énfasis en los puntos claves del beneficio de la terapia, la seguridad y la relación con los biomarcadores. Por último se incluyeron las referencias.

5.3 Discusión integral de los dossiers

Con respecto a los dossiers, se debe reiterar que la creación de los tres documentos estuvo basada en los puntos dictados por el formulario de inclusiones del Ministerio de Salud de Costa Rica con el fin de ser presentados a los comités de farmacoterapia y entes evaluadores en salud.

En vista de que las estrategias para presentar este tipo de documentos y para lograr las inclusiones se planean con anticipación, se presenta el riesgo de que la información que contienen los mismos se desactualice (por ejemplo: cortes de datos de los estudios o cambios en la incidencia). Por esto se propone que dichos documentos puedan tratarse como documentos preliminares, con capacidad de ser editables por los miembros del *Disease Area Team*, en virtud de poder agregar o quitar información necesaria para su uso.

Dado que los dossiers tienen una trascendencia más allá del ámbito del sistema de salud costarricense, se pueden utilizar en inclusiones de varios países, tomando las medidas particulares para cada uno. La "tropicalización" de los mismos dependerá de los esfuerzos que realicen los miembros del *Disease Area Team*.

Por otra parte, estos documentos quedan como precedente de una nueva forma para organizar la información de los dossiers "tropicalizados" (incluyen data local de la región de Centroamérica y Caribe), lo que permite que esta estructura se utilice como base para generar otros dossier de moléculas que actualmente están en fases previas a las estudiadas en el caso particular. Pese a que en el caso de Roche algunas veces el departamento de global envía dossiers de acceso para las terapias, estos deben de ser tropicalizados por los miembros del equipo de área terapéutica de *Medical Affairs*.

Con respecto las terapias trabajadas, se pueden mencionar algunos aspectos relevantes. El entrectinib es una molécula que está en una fase más temprana que el atezolizumab y esto se puede notar al evaluar el tipo de evidencia proveída (los estudios registrales son fase I y fase II) y el hecho de que no tiene nombre de

marca aún. No obstante, los datos de los estudios en cáncer de pulmón de células no pequeñas con rearrreglos en ROS1, generaron que la FDA otorgara designaciones de aprobación acelerada a la droga. Se otorga una aprobación acelerada a algunos medicamentos nuevos para enfermedades graves y potencialmente mortales que carecen de tratamientos satisfactorios. El Safety Innovations Act (FDASIA) del año 2012 permite que se utilicen *surrogate endpoints* para demostrar eficacia, lo cual también se vuelve valioso para terapias que son utilizadas en cáncer y requieren de aprobaciones expeditas con tal ser utilizadas en pacientes (166). En este sentido, si la terapia se empieza a comercializar, se requiere un seguimiento por parte de la empresa, en este caso Roche, para asegurar la efectividad y seguridad de la misma, con el fin de que la aprobación dada por el ente regulador se mantenga. La EMA, así como algunas otras entidades regulatorias en medicamentos, también cuenta con procesos para aprobación acelerada para reducir tiempos de aprobación, recursos que son útiles para proveer de nuevos medicamentos a los pacientes.

Por otro lado, el atezolizumab es una terapia que se encuentra más consolidada (167). Es la primera terapia anti PD-L1 aprobada para distintas indicaciones en oncología como cáncer metastásico urotelial, cáncer de pulmón de células no pequeñas y otras en conjunto con las nuevas indicaciones para las que se realizaron dossiers. En el caso del atezolizumab, el IMpower133 respalda su uso en primera línea para SCLC cuando hay estadio extensivo. Además, el estudio IMpassion130 que mostró resultados favorables sobre su uso en la patología de TNBC mediante un *surrogate endpoint* (PFS). El mismo mostró que hay una estrecha relación entre el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunes y la magnitud de la respuesta de la terapia. Ambos estudios fase III, permitieron una aprobación de la FDA para sus indicaciones particulares.

Es importante mencionar que las aprobaciones para medicamentos y dispositivos médicos en la *European Medicines Agency* (EMA) tienden a durar un poco más a pesar de tener varios procesos para aprobación de drogas lo cual tiene que ver con la dinámica de evaluación de drogas. Si bien la FDA evalúa científicamente a nuevos agentes terapéuticos, este ente también emite decisiones de aprobación de mercadeo para terapias. En contraste, el alcance del Comité de Medicamentos para

Uso Humano (CHMP) de la EMA se limita a la evaluación científica de las terapias. Sobre la base de la evaluación del CHMP, la EMA hace recomendaciones a la Comisión Europea (CE) para la comercialización de la aprobación del medicamento pues estos dirigen el proceso. Este desacoplamiento del proceso de aprobación científica y del proceso de aprobación de *marketing* conduce a retrasos adicionales. Otra de las razones tiene que ver con que los miembros de la Unión Europea tienen sus propios entes para evaluar qué terapias serán aprobadas. Por ejemplo, en Reino Unido la aplicación para una nueva terapia tiene que pasar por la entidad regulatoria o por EMA, para obtener permiso de comercialización y después de esto debe de ser evaluada por el NICE, para que determine si la terapia es costo-efectiva y puede ser factible su compra por el *National Health System*. Así mismo pasa con otros países miembros. Otra de las razones en los retrasos se relaciona con el proceso de *labeling* y traducción de los insertos a los distintos idiomas, esto puede influir en el aumento de los tiempos de aprobación.

Todo esto se menciona con el fin de explicar por qué las terapias estudiadas para la realización de los dossiers aún no tuvieron todavía las aprobaciones de la EMA. Aun así, como FDA es un referente relevante para la región de Centroamérica y Caribe por lo que vale la pena mencionar su derecho de comercialización en el dossier, por lo menos en el caso de atezolizumab para las dos indicaciones.

Otro de los aspectos importantes de la discusión de los dossiers se relaciona con los biomarcadores en cáncer. Si bien es difícil encontrar biomarcadores que sean predictores de beneficio con las terapias dirigidas, los esfuerzos recientes continúan aportando avances. La creación de pruebas diagnósticas complementarias y *companion tests* eficientes, que sean costo/efectivos y que tengan protocolos no tan complejos es una necesidad creciente (168).

En el caso de las terapias estudiadas, el PD-L1 presente en distintos tejidos (células tumorales, células infiltrantes del sistema inmune, y otras), fue un biomarcador indicador de beneficio con la terapia de atezolizumab para el caso de cáncer de mama triple negativo, específicamente cuando el mismo se encontró presente en las células inmunes. Esta determinación se hizo con la prueba histoquímica complementaria llamada VENTANA SP-142 la cual utiliza biopsias para evaluación.

En relación con estudio registracional para atezolizumab en cáncer de pulmón de células pequeñas (IMpower 133), la búsqueda de correlación entre el nivel de expresión de PD-L1 y el beneficio de la terapia, aunque fue un objetivo exploratorio, no se pudo determinar. Según autores, no se definió como uno de los objetivos principales por la dificultad para obtener muestras o biopsias representativas, lo cual representa un proceso complejo si se habla de cáncer de pulmón. Además, la baja prevalencia demostrada en células tumorales, y la baja asociación entre las respuestas y la expresión del PD-L1 mostrada en el estudio fase I para atezolizumab en SCLC fue otra de las razones por el que este objetivo no se planteó como principal.

El Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas, debido a su agresividad, provoca que los pacientes deban rápidamente iniciados en el tratamiento por lo que muchas veces no se puede hacer este tipo de *screening* de PD-L1 antes de iniciar el tratamiento. Estas limitantes aplican para otros biomarcadores tisulares como la carga mutacional del tumor (TMB). Este biomarcador se traduce en una mayor carga de neo-antígenos, y por lo tanto en una mayor probabilidad de que alguno de estos sea capaz de estimular una reacción inmune. El problema principal tiene que ver los métodos de *testing* para estos biomarcadores los cuales utilizan biopsias como tejido muestral, cosa que no es posible en todos los sitios de diagnóstico. Sin embargo, para el caso particular de ensayos para *testing* de PD-L1, y pese que no existe validación para el uso de los mismos con muestras citológicas en ensayos clínicos, hay ciertos estudios que han empezado a comparar las diferencias entre usar citología vs. histología (169). Aún es necesaria más investigación.

Lo mencionado anteriormente sobre biomarcadores da paso a un tema a tomar en cuenta. La oncología pareciera que cada vez está más cerca de entrar a una nueva fase de la medicina personalizada. Actualmente se sigue clasificando los cánceres según su localización/órgano pero existe, más recientemente, una tendencia a estudiarlos según sus biomarcadores y características presentes, tal y como se mencionó en una parte previa del trabajo, este nuevo enfoque suscita el uso terapias *tumor agnósticas*. En este enfoque la idea es basar la selección terapéutica en un tumor, su alteración molecular y su relación con el sistema inmune, en lugar

de basarla sólo en la localización de un tipo de tumor (86). De esta forma se pueden plantear terapias útiles para distintos tipos de cáncer a la vez. La FDA ya reconoce el término y ha dado aprobaciones de esta índole a terapias como el pembrolizumab. Ejemplos como este podrían mostrar que los entes regulatorios están más anuentes a buscar estrategias para acelerar el desarrollo de nuevas tecnologías en salud.

Otro ejemplo de estos avances regulatorios es la adopción de los nuevos formatos de estudios clínicos mencionados anteriormente como los *basket* y *umbrella trials* (170). Este es el caso justamente de varios de los estudios utilizados para que el entrectinib obtuviera el *priority review*, por parte de la FDA, para esta nueva indicación planteada en pacientes con de cáncer de pulmón en células no pequeñas ROS positivos. El mismo medicamento también probó reducir tumores con el gen NTRK alterado.

Estudios como el B-FAST, el cual es primer estudio en cáncer de pulmón de células no pequeñas que ha utilizado muestras sanguíneas para el *screening* de los pacientes y análisis de las muestra mediante métodos innovadores como el la secuenciación de nueva generación (NGS), permiten mostrar la necesidad y utilidad de diagnósticos eficientes. Este método, al igual que otros métodos modernos, permite que se analicen muchos fragmentos de ADN de manera simultánea lo que reduce los tiempos de determinación del genoma de los pacientes y sus tumores con el fin de identificar las mutaciones que caracterizan dichas patologías (171). Lo importante es que la incorporación de este tipo tecnologías puede responder a mayor agilidad a la hora de determinar qué terapia es la más apropiada, dadas las características del paciente y el tumor. Esto permite que la medicina se vuelva cada vez más personalizada.

Con respecto a la seguridad de las terapias, es necesario mencionar que ambas parecen ser seguras según los resultados de los estudios fase I y pivotaes que fueron revisados, esto al comparar con las terapias estándar. Precauciones para este tipo de medicamentos tienen que ver algunas veces con inmunogenicidad tóxica y demás reacciones que pueden ser paliadas con un manejo adecuado de

los síntomas generalmente recurriendo a corticosteroides. En caso de reacciones adversas severas, se suspendió los tratamientos hasta revaloración médica.

Por otro lado, en relación con los análisis farmacoeconómicos de los documentos, dado que los documentos se plantearon con mucha anticipación, no existe todavía tanta literatura al respecto para agregar en esas secciones. Al recordar que los análisis de este tipo, además de requerir un comparador, deben incluir datos relacionados con los costos directos e indirectos lo cual a veces no es posible en etapas tan tempranas de los productos, cuando la experiencia clínica y de uso no ha sido suficientes. De cualquier manera, entes como NICE e ISPOR están actualmente realizando valoraciones económicas para estas terapias entrantes, valoraciones que pueden funcionar como indicadores aproximados de la costo-efectividad de estas terapias dirigidas. Sería importante además ver estudios farmacoeconómicos realizados en los países de la región con el fin de poder con datos de costos locales esta misma valoración.

5.4 Herramienta de evaluación de los Dossiers

En virtud de poder determinar la utilidad de cada uno de los dossiers, se realizaron tres encuestas las cuales tuvieron como objetivo evaluar aspectos de diseño, contenido y adaptabilidad de los mismos. Dado que las tres herramientas son exactamente iguales en formato, y únicamente se personalizó el título, encabezado y colores dependiendo de la temática del dossier, en esta sección solo se discute una de las tres. Cabe resaltar que la recolección de los datos de esta herramienta no fue posible por cuestiones de tiempo y en acuerdo con los *Disease Area Teams*, queda pendiente su utilización para evaluar los documentos realizados. Además, quedan como una guía para realizar otros instrumentos de evaluación para el tipo de documentos realizados, los cuales podrían revisarse de manera cooperativa entre los miembros de dichos equipos.

Evaluación interna del proyecto dossier: Atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

El presente documento forma parte del Trabajo Final de Graduación del pasante de Medical Affairs (DATs) en Roche Servicios S.A Jose Pablo Zúñiga Villalobos y tiene como intención evaluar la utilidad del documento Dossier: Atezolizumab + Nab-paclitaxel en pacientes con mTNBC o localizado, con el fin de recibir retroalimentación de parte de los integrantes del Disease Area Team pertinente para su mejora. El documento incluye aspectos relacionados con la calidad de contenido, el formato y la adaptabilidad entre otros aspectos y no tomará más 10 minutos su compleción. La información es de carácter confidencial y únicamente se utilizarán las respuestas en la presentación del proyecto en la Universidad de Costa Rica.

Figura 22. Encabezado de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier: atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

Tal y como se observa en la figura 22., la primer parte de la encuesta corresponde al título de la misma, en el cual se expresa el nombre del dossier. Además, se incluye una descripción de que el documento forma parte de un trabajo final de graduación de la Universidad de Costa Rica. En esta descripción se incluye también el objetivo de la encuesta el cual involucra la evaluación de los miembros del *Disease Area Team* con el objetivo de recibir retroalimentación para su mejora. Se especifica además el tiempo para compleción y otros aspectos.

Calidad del Diseño

Esta sección es referida a la facilidad de lectura y exploración del documento.

1. ¿Considera usted que el documento es fácil de utilizar como documento de consulta?

Sí

No

2. Con respecto al formato, ¿le parece bien las secciones en que se divide el documento?

Sí

No

En caso de que no sea así, indique posibles sugerencias.

Your answer

Figura 23. Apartado de calidad del diseño de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier: atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

El apartado de la figura 23. corresponde a la evaluación de la calidad del diseño del dossier. Para esto se plantean 2 preguntas distintas, las cuales están relacionados con la facilidad para navegación del documento en caso de requerir utilizarlo como documento de consulta. La segunda pregunta es con respecto al formato y secciones en las cuales se agrupa el documento. Esta pregunta es importante porque puede ayudar a establecer si la forma en la que se plantea el documento, es una forma adecuada y puede utilizarse para generar futuros dossiers. La pregunta se deja abierta para el caso de planteamiento de sugerencias de mejora.

Contenido del documento

Esta sección es referida a la información que tiene el documento.

3. ¿Considera usted que la información del documento es actualizada y pertinente para la empresa? *

- Sí
- No

4. ¿Al leer el documento siente que queda claro el objetivo del mismo?

- Sí
- No

5. Con respecto al documento, ¿considera usted que la información es suficiente para justificar una inclusión, según la información disponible hasta el momento?

- Es excesiva
- Es suficiente
- Es adecuada, pero podría incluir más información
- Es deficiente

En caso de no ser suficiente, ¿qué tipo de información cree pertinente agregar?

Your answer _____

Figura 24. Apartado sobre el contenido del documento de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier: atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

Con respecto a la sección de contenido del documento, se plantean cuatro preguntas las cuales corresponden a diferentes aspectos del documento. La pregunta 3. se formuló en sentido de evaluar si la información colocada es la más reciente hasta el momento de realización del documento. A su vez, la pregunta 4. cuestiona la claridad en la expresión del objetivo del documento. Esto es útil en

tanto que poder validar internamente si el documento transmite el objetivo, podría dar indicios sobre su entendimiento a nivel externo (por ejemplo en una negociación con un comité de farmacoterapia o incluso un evaluador de tecnologías en salud). Con respecto a la pregunta 5, esta surge para evaluar si para los miembros del *Disease Area Team* la información es suficiente para un motivo de una inclusión. En caso de pensar que se ocupa más información, se deja una sección para sugerencias sobre información necesaria no contemplada.

La pregunta 6. que se muestra en la figura 25. es con respecto al lenguaje técnico-científico. En esta línea, pregunta va dirigida a indicar si el lenguaje es adecuado y las respuestas planteadas incluyen: Sí, NO y podría ser más especializado. Esta pregunta está enfocada al lenguaje de todo el documento como tal, por esta razón no se dejó la pregunta abierta.

6. Con respecto al lenguaje técnico-científico del documento, ¿considera que es apropiado para su propósito primario, dado el tipo de lector?

- Sí
- No
- Podría ser más especializado

Adaptabilidad

Esta sección se refiere a la maleabilidad y utilidad que tiene el documento para ser utilizado para otros objetivos.

7. Con respecto al documento, considera usted que el mismo es fácilmente editable en caso de requerir realizar cambios

- Sí
- No

8. Con respecto al impacto del documento, ¿considera usted que el mismo puede tener otras aplicaciones? Si su respuesta es sí, Indique cuales serían estas.

Your answer _____

Figura 25. Apartado sobre la adaptabilidad del documento de la herramienta diagnóstica para evaluar la utilidad de los dossiers realizados. Caso del dossier: atezolizumab en combinación con Nab-paclitaxel para pacientes con cáncer de mama triple negativo negativo localmente no resecable o metastásico (TNBC)

Con respecto al apartado de adaptabilidad, este se plantea para examinar la maleabilidad y la utilidad del documento para usarse de otras manera que no sean necesariamente solicitudes de inclusión. En ese sentido, la primer pregunta está enfocada a la facilidad de edición y actualización del mismo. La segunda pregunta por su parte, está relacionado con otras utilidades del documento.

6. Conclusiones

A partir del trabajo de investigación realizado y el diseño de los “Dossiers”, se coligen las siguientes conclusiones:

- Los documentos confeccionados resultan ser herramientas de carácter estratégico para la empresa, pues constituyen apoyo para el Departamento de *Medical Affairs* en Roche CAC, que son los que establecen el primer enlace con los clientes externos encargados del acceso a los medicamentos.
- Los Dossiers permiten una eficaz forma de transmisión de información científica dirigida a clientes externos, particularmente los entes y evaluadores de terapias en el contexto público (pagadores). Estos documentos, llamados dossiers de acceso se pueden utilizar en casos de reuniones con comités de farmacoterapia que gestionan inclusiones de medicamentos quienes son a su vez los principales prestadores de servicios de salud de los países seleccionados. En el caso particular se trabajó en dossiers para los *Disease Area Teams* de pulmón y de mama, esto conforme a las necesidades del equipo de tutores.
- La revisión bibliográfica realizada permite esclarecer los datos más relevantes de las terapias entrectinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas, y atezolizumab en dos patologías, cáncer de pulmón en células pequeñas y cáncer de mama triple negativo; dicha revisión favorece la realización de los dossiers propuestos.
- Con respecto a la información consultada sobre a los requisitos para solicitud de inclusión de terapias en instituciones públicas de salud, se logró identificar que Costa Rica es un referente en este proceso para otros países de la región, esto por contar con más exigencias.
- La realización de los dossiers basada en estos requerimientos permitió incluir en ellos información que puede no ser necesaria para algunas entidades evaluadoras, en cuyo caso se pueden editar los mismos con el fin de ajustarlos.

- La incorporación de data global y data local, mediante revisión de incidencia de los distintos tipos de cáncer en los países estudiados, permite la contextualización de la necesidad médica no cubierta según los países definidos.
- Los documentos realizados facilitan la estandarización del proceso de elaboración de dossiers futuros dentro Medical Affairs y los *Disease Area Teams*.
- La encuesta diseñada con objetivo de de esclarecer aspectos relacionados con el diseño, el contenido y la adaptabilidad de los documentos, se propone como herramienta para recibir retroalimentación en pro de su mejora.
- La investigación y diseño de Dossiers permite al profesional en Farmacia aportar desde su campo de conocimiento al ejercicio profesional de las ciencias de la salud. La discusión interna del dossier permite acercarse a la perspectiva clínica planteada.

7. Recomendaciones:

El área de *Medical Affairs* es área prioritaria en las empresas farmacéuticas dado el cambio en la dinámica de mercado de los medicamentos. Los esfuerzos de estos departamentos y el trabajo conjunto con otros, hacen que sea posible la sostenibilidad de la empresa. La difusión de la evidencia científica dada por la investigación de las industrias farmacéuticas y posibilitada por estos equipos interdisciplinarios permiten que la credibilidad de los stakeholders externos se mantenga. Por esta razón estos equipos deben de crecer e incluir más personal de múltiples disciplinas como farmacia cuyo aporte en materia de medicamentos puede dar valor agregado al trabajo del equipo.

Técnicamente puede desprenderse de la investigación realizada que resulta necesario y oportuno el crecimiento de los equipos de terapias agnósticas con el fin de prepararse para el futuro de las terapias en oncología, en cuyo caso Roche Servicios S.A podría invertir más esfuerzos en dicha temática.

Los documentos generados tienen información actualizada sin embargo, se recomienda mantenerlos actualizados e incluir información que se coloca como pendiente para que puedan ser utilizados de la manera prevista y en el tiempo planteado. Este es el caso para los apartados de farmacoeconomía de los tres dossiers cuya información disponible hasta el momento es casi nula, posiblemente debido a que no se tiene suficiente experiencia clínica con las terapias. Este mismo caso aplica para los estudios de utilización.

Resultaría oportuno la aplicación de las encuestas de utilidad a los miembros del Disease Area Team con el fin de que construyan en conjunto oportunidades de mejora para los documentos actuales y para futuros dossiers.

Como mejoras al proceso realizado se plantea una encuesta de tendencia de prescripción, la cual puede proveer información sobre la preferencia de uso de terapias en los países de la región. Esto puede favorecer al entendimiento de cuáles tratamientos son la competencia local de los tratamientos innovadores propuestos

para poder realizar una comparación en términos de beneficio. Se recomienda utilizar este tipo de herramientas con tal de obtener datos locales de los países que puedan ser incorporados en los dossiers futuros.

Se recomienda a los evaluadores en medicamentos de los países de la región continuar esfuerzos en la reformulación sus prácticas, específicamente en temas relacionados con la selección de cuáles medicamentos entran a las listas oficiales. Basar decisiones solamente en precios es algo que se debe modificar. Algunos entes referentes en tecnologías de salud proponen herramientas como los análisis farmacoeconómicos y el análisis de múltiples criterios. Las empresas farmacéuticas podrían crear departamentos encargados a realizar este tipo de análisis incluyendo variables con datos locales, con el fin de que los resultados sean valiosos para la región. Estos resultados pueden mostrarse en documentos como los dossiers capaces de influir en las negociaciones con los entes evaluadores.

8. Bibliografía

1. Ministerio de Salud, Caja Costarricense de Seguro Social, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Perfil del sistema de servicios de salud de Costa Rica [Internet]. 2004 [citado el 16 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.bvs.sa.cr/php/situacion/>
2. Hurtado RJV. El Colegio de Farmacéuticos y la institucionalización de la Farmacia en Costa Rica. 1902-2002 [Internet]. [citado el 16 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.academia.edu/1531837/El_Colegio_de_Farmac%C3%A9uticos_y_la_institucionalizaci%C3%B3n_de_la_Farmacia_en_Costa_Rica._1902-2002
3. Historia | Farmacia [Internet]. Facultad de Farmacia, UCR. 2018 [citado el 16 de abril de 2019]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/historia>
4. Licenciatura en Farmacia | Farmacia [Internet]. 2018 [citado el 16 de abril de 2019]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/node/91>
5. Consejo Universitario UCR. Reglamento de Trabajos Finales de Graduación [Internet]. [Internet]. 2018. Disponible en: http://www.cu.ucr.ac.cr/normativ/trabajos_finales_graduacion.pdf
6. Trabajos Finales de Graduación | Farmacia [Internet]. 2018 [citado el 16 de abril de 2019]. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/node/312>
7. Prager GW, Braga S, Bystricky B, Qvortrup C, Criscitiello C, Esin E, et al. Global cancer control: responding to the growing burden, rising costs and inequalities in access. *ESMO Open*. el 1 de febrero de 2018;3(2):e000285.
8. International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018 – IARC [Internet]. 2018 [citado el 21 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.iarc.fr/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-18-1-million-new-cases-and-9-6-million-cancer-deaths-in-2018/>
9. Platz EA. Reducing Cancer Burden in the Population: An Overview of Epidemiologic Evidence to Support Policies, Systems, and Environmental Changes. *Epidemiol Rev*. enero de 2017;39(1):1–10.
10. World Health Organization. OMS | Acción mundial contra el cáncer [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2005 [citado

- el 21 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/cancer/publications/action_against_cancer/es/
11. Torres Domínguez A. Medicamentos y transnacionales farmacéuticas: impacto en el acceso a los medicamentos para los países subdesarrollados. *Rev Cuba Farm.* marzo de 2010;44(1):97–110.
 12. Liu M, Guo F. Recent updates on cancer immunotherapy. *Precis Clin Med.* el 1 de septiembre de 2018;1(2):65–74.
 13. Ayers A. Personalized Medicine – Future Impact, Pharma Industry Perspective. *J Biomol Tech JBT.* septiembre de 2010;21(3 Suppl):S5.
 14. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Rep.* julio de 2017;7(1):3–5.
 15. Koury J, Lucero M, Cato C, Chang L, Geiger J, Henry D, et al. Immunotherapies: Exploiting the Immune System for Cancer Treatment. *J Immunol Res [Internet].* 2018 [citado el 21 de marzo de 2019];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872614/>
 16. Papadopoulos G. The importance of Pharmacoeconomics for the health system. *Arch Pharmakeftikis.* el 1 de enero de 2014;1:18–21.
 17. Kumar A, Juluru K, Thimmaraju PK, Reddy J, Patil A. Pharmaceutical market access in emerging markets: concepts, components, and future. *J Mark Access Health Policy [Internet].* el 1 de diciembre de 2014 [citado el 21 de abril de 2019];2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4865763/>
 18. Setia S, Ryan NJ, Nair PS, Ching E, Subramaniam K. Evolving role of pharmaceutical physicians in medical evidence and education. *Adv Med Educ Pract.* el 2 de noviembre de 2018;9:777–90.
 19. Delgado IJG, Delgado IJG. Healthcare systems, the State, and innovation in the pharmaceutical industry. *Cad Saúde Pública [Internet].* 2016 [citado el 21 de abril de 2019];32. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2016001402003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 20. Formulario Modelo de la OMS 2004 [Internet]. [citado el 21 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/>
 21. Lista Oficial De Medicamentos (Lom), Y Normativa 2014 - Costa Rica. (Caja Costarricense De Seguro Social, Dirección De Farmacoepidemiología,

- Comité Central De Farmacoterapia - Ccf) [Internet]. [citado el 21 de abril de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23199en/>
22. Valdes A. OPS/OMS | El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2009 [citado el 21 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2149:2008-el-acceso-medicamentos-alto-costo-americas&Itemid=1178&lang=es
 23. Roche - Our history [Internet]. [citado el 22 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.roche.com/about/history.htm>
 24. Roche - Pharma disease areas [Internet]. [citado el 23 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.roche.com/about/business/pharmaceuticals/disease_areas_pharma.htm
 25. Roche - Our business [Internet]. Roche. [citado el 23 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.roche.com/about/business.htm>
 26. Awards and Rankings [Internet]. [citado el 23 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.roche.com/careers/global_service/awards.htm
 27. Roche in Central America and Caribbean [Internet]. [citado el 23 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.roche-cac.com/en/about_roche/roche_in_central_america_and_caribbean.html
 28. Cockburn IM. The Changing Structure Of The Pharmaceutical Industry. Health Aff (Millwood). enero de 2004;23(1):10–22.
 29. Roche - Supporting Departments [Internet]. [citado el 23 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.roche.com/careers/country/poland/workplaces/pl_wp_supporting_departments.htm
 30. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. Health Inf Sci Syst. el 1 de diciembre de 2014;2(1):3.
 31. Loic Plantevin, Christoph Schlegel and Maria Gordian. Reinventing the Role of Medical Affairs - Bain & Company [Internet]. 2017 [citado el 6 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.bain.com/insights/reinventing-the-role-of-medical-affairs/>

32. Wolin MJ, Ayers PM, Chan EK. The Emerging Role of Medical Affairs within the Modern Pharmaceutical Company. *Drug Inf J.* el 1 de abril de 2001;35(2):547–55.
33. Marina Brodsky. MAPS | Adding Value through Medical Affairs Research: A Pragmatic Approach [Internet]. [citado el 24 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.medicalaffairs.org/adding-value-through-medical-affairs-research-a-pragmatic-approach/>
34. Singh N, Bush R, Dalsing M, Shortell CK. New paradigms for physician-industry relations: Overview and application for SVS members. *J Vasc Surg.* el 1 de septiembre de 2011;54(3, Supplement):26S-30S.
35. Krist Werling, Holly Carnell, Drew McCormick. Focus on Life Science Compliance: The Evolution of Medical Affairs Departments [Internet]. McGuireWoods LLP. 2011. Disponible en: https://www.mcguirewoods.com/news-resources/publications/health_care/focus-life-science-compliance-nov-2011.pdf
36. Mammi M, Citraro R, Torcasio G, Cusato G, Palleria C, di Paola ED. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. *J Pharmacol Pharmacother.* diciembre de 2013;4(Suppl1):S33–7.
37. Temkar P. Clinical operations generation next... The age of technology and outsourcing. *Perspect Clin Res.* 2015;6(4):175–8.
38. Hansen, Klaus Reinholdt Nyhuus. New Product Introduction in the Pharmaceutical Industry [Internet]. [Denmark]: Technical University of Denmark; 2014. Disponible en: http://orbit.dtu.dk/ws/files/101637275/New_Product_Introduction_in_the_Pharmaceutical_Industry.pdf
39. Evens RP, Sylvestri M. Product Launch and the Strategies, Processes, and Operations of Medical Affairs to Support Start-Up Companies. *Drug Inf J.* el 1 de noviembre de 2007;41(6):743–59.
40. Samuel Dyer. Nine Key Elements To Ensure Advisory Board Success [Internet]. 2014 [citado el 28 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.pm360online.com/nine-key-elements-to-ensure-advisory-board-success/>
41. Tyson G, Doyle K, Alliance C. Preparing the Market for a New Drug with an

- Effective “Medical Affairs Launch” [Internet]. Pharmaceutical Commerce. 2010 [citado el 28 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://pharmaceuticalcommerce.com/brand-marketing-communications/preparing-the-market-for-a-new-drug-with-an-effective-medical-affairs-launch/>
42. FDA. The Drug Development Process - Step 5: FDA Post-Market Drug Safety Monitoring [Internet]. [citado el 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405579.htm>
 43. Tsourougiannis D. Drug pricing and reimbursement information management: processes and decision making in the global economy. *J Mark Access Health Policy* [Internet]. el 30 de junio de 2017 [citado el 29 de abril de 2019];5(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508400/>
 44. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. el 1 de diciembre de 2010;96(1):5–21.
 45. Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E, National Institute for Clinical Excellence. Pharmacoeconomics--an aid to better decision-making. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. septiembre de 2005;19 Suppl 1:34–9.
 46. Arbuckle RB, Adamus AT, King KM. Pharmacoeconomics in oncology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. junio de 2002;2(3):251–60.
 47. ISPOR. ISPOR - About HEOR [Internet]. [citado el 11 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ispor.org/heor-resources/about-heor>
 48. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011;2(4):137–44.
 49. OMS | ¿Qué es un sistema de salud? [Internet]. WHO. [citado el 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/28/es/>
 50. Universidad Nacional de Cuyo. Políticas Públicas: Caracterización de Modelos Sanitarios y Sistemas Sanitarios [Internet]. 2011 [citado el 29 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.politicaspublicas.uncuyo.edu.ar/articulos/index/caracterizacion-de-modelos-sanitarios-y-sistemas-sanitarios>
 51. Laurell AC, Giovanella L. Health Policies and Systems in Latin America. *Oxf Res Encycl Glob Public Health* [Internet]. el 25 de junio de 2018 [citado el 25 de abril de 2019]; Disponible en:

- <http://oxfordre.com/abstract/10.1093/acrefore/9780190632366.001.0001/acrefore-9780190632366-e-60>
52. Castillo CHM, Garrafa V, Cunha T, Hellmann F. El acceso a la salud como derecho humano en políticas internacionales: reflexiones críticas y desafíos contemporáneos. *Ciênc Saúde Coletiva*. julio de 2017;22:2151–60.
 53. Mimi Chung. Health Care Reform: Learning From Other Major Health Care Systems | Princeton Public Health Review [Internet]. 2017 [citado el 2 de junio de 2019]. Disponible en: <https://pphr.princeton.edu/2017/12/02/unhealthy-health-care-a-cursory-overview-of-major-health-care-systems/>
 54. Franzoni JM. Sistemas de atención médica en Centroamérica: Estudio comparativo sobre su capacidad para enfrentar la crisis actual Informe final [Internet]. 2010. Disponible en: https://www.estadonacion.or.cr/files/biblioteca_virtual/centroamerica/004/Martinez_2010.pdf
 55. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Programa Nacional medicamentos VI Versión [Internet]. Ministerio de Salud Pública de Cuba; Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/programa_nacional_medicamentos_vi_version.pdf
 56. Patricia Alonso Galbán. Publicado el Anuario Estadístico de Salud 2017 [Internet]. [citado el 2 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2018/04/06/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2017>
 57. Rocío Sáenz M del, Acosta M, Muiser J, Bermúdez JL. Sistema de salud de Costa Rica. *Salud Pública México* [Internet]. 2011 [citado el 16 de abril de 2019];53(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=10619779011>
 58. Reglamento del Comité Central de Farmacoterapia (N° 8314) [Internet]. 2009. Disponible en: <https://cgrfiles.cgr.go.cr/publico/.../REGLAMENTO-8314.doc>
 59. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS (INEC). Estimaciones y Proyecciones de población | INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS [Internet]. [citado el 2 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.inec.go.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion>
 60. Caja Costarricense del Seguro Social. Caja Costarricense de Seguro Social |

- Servicios de Salud: Informe de Resultados de la Evaluación de Prestación de Servicios en Salud 2017 [Internet]. 2017 [citado el 14 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.ccss.sa.cr/servicios_salud?cat=314
61. Organización Panamericana de la Salud. Informe de país: Situación de Salud de Panamá [Internet]. Health in the Americas 2017. 2017 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_t_es=informes-de-pais/panama
 62. Ministerio de Salud Pública de Panamá. Análisis de la Situación de Salud de Panamá 2018 [Internet]. 2018. Disponible en: http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicaciones/asis_final_2018c.pdf
 63. Miguel Mayo. Realidades del Sistema de Salud en Panamá [Internet]. Ministerio de Salud Pública de Panamá. 2018 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/noticia/realidades-del-sistema-de-salud-en-panama>
 64. Organización Panamericana de la Salud. Informe de país: Situación de Salud de República Dominicana [Internet]. Health in the Americas 2017. 2017 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_t_es=informes-de-pais/republica-dominicana
 65. Rathe M, Moliné A. Sistema de salud de República Dominicana. Salud Pública México. enero de 2011;53:s255–64.
 66. Gutiérrez LA. PAHO/WHO Data - Core Indicators | PAHO/WHO [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [citado el 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.paho.org/data/index.php/en/indicators.html>
 67. Acosta M, Sáenz M del R, Gutiérrez B, Bermúdez JL. Sistema de salud de El Salvador. Salud Pública México. enero de 2011;53:s188–96.
 68. Organización Panamericana de la Salud. Informe de país: Sistema de Salud de El Salvador [Internet]. Health in the Americas 2017. 2017 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_t_es=informes-de-pais/el-salvador
 69. Decreto No. 1008- Ley de Medicamentos de El Salvador, 12 de marzo del 2012 [Internet]. [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/normativa-m/leyesdnm->

- m/ley
70. Ministerio de Salud de El Salvador. MANUAL DE ORGANIZACIÓN Y FUNCIONES DE LOS COMITÉS FARMACOTERAPÉUTICOS [Internet]. 2013. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/manual/manual_organizacion_funciones_comites_farmacoterapeuticos.pdf
 71. Almeida H, Amaral MH, Lobão P. Drugs obtained by biotechnology processing. *Braz J Pharm Sci.* junio de 2011;47(2):199–207.
 72. Pham PV. Chapter 19 - Medical Biotechnology: Techniques and Applications. En: Barh D, Azevedo V, editores. *Omics Technologies and Bio-Engineering* [Internet]. Academic Press; 2018 [citado el 29 de mayo de 2019]. p. 449–69. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128046593000191>
 73. Meir Rinde. Debating Value Versus Cost for Immunotherapy [Internet]. 2018 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.onclive.com/publications/oncology-live/2018/vol-19-no-8/debating-value-versus-cost-for-immunotherapy>
 74. Health resources - Pharmaceutical spending - OECD Data [Internet]. theOECD. 2018 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <http://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm>
 75. BLACKSTONE EA, FUHR JP. Innovation and Competition: Will Biosimilars Succeed? *Biotechnol Healthc.* 2012;9(1):24–7.
 76. Personalized Medicine Coalition - Advocates for precision medicine. THE PERSONALIZED MEDICINE REPORT [Internet]. 2017 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/The_Case_for_Personalized_Medicine
 77. National Cancer Institute. What Is Cancer? [Internet]. National Cancer Institute. 2007 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
 78. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2018;68(6):394–424.

79. Maciejko L, Smalley M, Goldman A. Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine: Emerging Technologies and Biomarker-Based Approaches. *J Mol Biomark Diagn* [Internet]. septiembre de 2017 [citado el 3 de junio de 2019];8(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5743227/>
80. Candeias SM, Gaipal US. The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2016;16(1):101–7.
81. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. el 4 de marzo de 2011;144(5):646–74.
82. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. el 22 de marzo de 2012;12(4):252–64.
83. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. el 25 de julio de 2013;39(1):1–10.
84. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology: Fifth Edition* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://nebraska.pure.elsevier.com/en/publications/abeloffs-clinical-oncology-fifth-edition>
85. Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel MA, Thompson CB. *The Molecular Basis of Cancer: Fourth Edition* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/the-molecular-basis-of-cancer-fourth-edition>
86. Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality—tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun* [Internet]. el 31 de marzo de 2018 [citado el 17 de mayo de 2019];38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953403/>
87. Food and Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [Internet]. FDA. 2019 [citado el 19 de mayo de 2019]. Disponible en: </patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
88. National Cancer Institute. Fases de los estudios clínicos [Internet]. National

- Cancer Institute. 2012 [citado el 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/estudios-clinicos/que-son-estudios/fases>
89. Siu LL, Ivy SP, Dixon EL, Gravell AE, Reeves SA, Rosner GL. Challenges and Opportunities in Adapting Clinical Trial Design for Immunotherapies. *Clin Cancer Res.* el 1 de septiembre de 2017;23(17):4950–8.
 90. Eric Polley. Basket and Umbrella Trial Designs in Oncology [Internet]. Eric Polley; Stanford University. Disponible en: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/cisd/symposium-May2017-slides/EricPolley-May2017-symposium.pdf>
 91. Ian Tannock, Steinar, Aamdal, Dirk Arnold, Urania Dafni, Ulrich Keilholz, Morten MauSørensen, Piotr Rutkowski, Stefan, Sleijfer, Ian Tannock. CLINICAL TRIAL ENDPOINTS [Internet]. ESMO; 2018. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/content/download/71862/1275881/file/Tips-Tricks-Clinical-Trial-Endpoints.pdf>
 92. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* julio de 2016;62:132–7.
 93. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria J-C, Nishino M, Tabernero J, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* el 20 de marzo de 2018;36(9):850–8.
 94. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res.* 2010;1(4):274–8.
 95. Kurra V, Sullivan RJ, Gainor JF, Hodi FS, Gandhi L, Sadow CA, et al. Pseudoprogression in cancer immunotherapy: Rates, time course and patient outcomes. *J Clin Oncol.* el 20 de mayo de 2016;34(15_suppl):6580–6580.
 96. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *Eur J Cancer Suppl.* el 1 de marzo de 2012;10(1):141–9.
 97. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* diciembre de 1982;5(6):649–55.

98. Gonzalez Block MÁ, González McQuire S. Health Systems of Mexico, Central America and the Caribbean. *Int Encycl Public Health*. el 31 de diciembre de 2008;256–65.
99. Alleyne-Mike K. The Caribbean Community Clinical Oncology Workforce: Analyzing Where We Are Today and Projecting for Tomorrow [Internet]. *Journal of Oncology*. 2018 [citado el 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2018/7286281/>
100. Mathew A. Global Survey of Clinical Oncology Workforce. *J Glob Oncol*. el 8 de febrero de 2018;(4):1–12.
101. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. WHO | Density of physicians (total number per 1000 population, latest available year) [Internet]. WHO. 2019 [citado el 30 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/gho/health_workforce/physicians_density/en/
102. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. WHO | Behind the Essential Medicines List [Internet]. WHO. [citado el 9 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/features/2013/essential_medicines_list/en/
103. Lopes G, Arrieta O, Bonelli P, Castano R, Sehdev S, Binder L, et al. High-Cost Oncologic Medication Access: Why Is Latin America Falling Behind? Case Study In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Value Health*. el 1 de noviembre de 2015;18(7):A825.
104. Pichon-Riviere A, Soto NC, Augustovski FA, García Martí S, Sampietro-Colom L. Evaluación de tecnologías sanitarias para la toma de decisiones en Latinoamérica: principios de buenas prácticas. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2017;(41: e138). Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34364>
105. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Ministerio de Salud de la República de Panamá [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/>
106. Caja Costarricense del Seguro Social. Caja Costarricense de Seguro Social [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/>
107. Dirección Nacional de Medicamentos. Dirección Nacional de Medicamentos [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en:

- <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/>
108. Ministerio de Salud Pública en Cuba. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/>
 109. Centro para el Control Estatal de Me-di-ca-mentos, Equipos y Dispositivos Médicos. CECMED [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/>
 110. Ministerio de Salud Publica, Santo Domingo, República Dominicana. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.msp.gob.do/web/>
 111. Ministerio de Salud de la República de PanamáMinisterio de Salud de la República de Panamá. COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS DE PANAMÁ (CONAMEP) | Ministerio de Salud de la República de Panamá [Internet]. [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/destacado/comision-nacional-de-medicamentos-de-panama-conamep>
 112. Sistema de la Integración Centroamericana (SICA). Sistema de la Integración Centroamericana (SICA) [Internet]. [citado el 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.sica.int/comisca/breve.aspx>
 113. Ministerio de Salud de Costa Rica. Ministros de Salud reafirman compromiso de negociación y compra conjunta de medicamentos [Internet]. 2017 [citado el 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/noticias/noticias-2017/1176-ministros-de-salud-reafirman-compromiso-de-negociacion-y-compra-conjunta-de-medicamentos>
 114. Ujhazy P, Lindwasser OW. Small cell lung cancer: updates and new concepts. *Transl Lung Cancer Res.* febrero de 2018;7(1):1–3.
 115. The Economist: Intelligence Unit. LUNG CANCER IN LATIN AMERICA:Time to stop looking away [Internet]. The Economist; 2018. Disponible en: https://eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/EIU_Roche%20-%20Lung%20cancer%20in%20Latin%20America_Time%20to%20stop%20looking%20away.pdf
 116. American Cancer Society. Cancer Prevalence: How Many People Have Cancer? [Internet]. [citado el 1 de junio de 2019]. Disponible en:

- <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/cancer-prevalence.html>
117. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. septiembre de 2017;14(9):549–61.
 118. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. noviembre de 2010;134(11):1628–38.
 119. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-a review. *Transl Lung Cancer Res*. febrero de 2016;5(1):26–38.
 120. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer*. diciembre de 2017;17(12):725–37.
 121. National Cancer Institute. Small Cell Lung Cancer (SCLC) Scientific Framework [Internet]. Division of Cancer Prevention. 2019 [citado el 4 de junio de 2019]. Disponible en: <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/workgroup/SCLC/SCLC%20Congressional%20Response.pdf>
 122. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh K-M, Bittinger F, Hengstler J-G, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer Amst Neth*. septiembre de 2002;37(3):271–6.
 123. National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer (Version 1.2019) [Internet]. [citado el 4 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
 124. Schabath MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA. Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Amst Neth*. octubre de 2014;86(1):14–21.
 125. Slomiany M, Madhavan P, Kuehn M, Richardson S. Value Frameworks in Oncology: Comparative Analysis and Implications to the Pharmaceutical Industry. *Am Health Drug Benefits*. julio de 2017;10(5):253–60.
 126. National Comprehensive Cancer Network. NCCN at a Glance [Internet]. Disponible en: https://www.nccn.org/about/pdf/NCCN_Fact_Sheet.pdf
 127. McGivney WT. NCCN Guidelines and Their Impact on Coverage Policy. *J Natl Compr Canc Netw*. el 1 de junio de 2010;8(6):625–625.

128. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* abril de 2001;20(3 Suppl):21–35.
129. Yao JC, Meric-Bernstam F, Lee JJ, Eckhardt SG. Accelerated Approval and Breakthrough Therapy Designation: Oncology Drug Development on Speed? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* el 15 de agosto de 2013;19(16):4305–8.
130. Yin J, Dahlberg SE, Mandrekar SJ. Evaluation of End Points in Cancer Clinical Trials. *J Thorac Oncol.* el 1 de junio de 2018;13(6):745–7.
131. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19–21.
132. FDA C for DE and. Multiple Endpoints in Clinical Trials Guidance for Industry [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [citado el 2 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/multiple-endpoints-clinical-trials-guidance-industry>
133. Bhardwaj SS, Camacho F, Derrow A, Fleischer AB, Feldman SR. Statistical Significance and Clinical Relevance: The Importance of Power in Clinical Trials in Dermatology. *Arch Dermatol.* el 1 de diciembre de 2004;140(12):1520–3.
134. Pértegas Díaz, Pita Fernández. Cálculo del poder estadístico de un estudio [Internet]. 2003. Disponible en: https://www.fisterra.com/gestor/upload/guias/poder_estadistico2.pdf
135. Kim H-Y. Statistical notes for clinical researchers: Type I and type II errors in statistical decision. *Restor Dent Endod.* agosto de 2015;40(3):249–52.
136. Bonomi P, Blumenthal G, Ferris AS, Stewart DJ, Selig WKD, Krug LM, et al. Making Lung Cancer Clinical Trials More Inclusive: Recommendations for Expanding Eligibility Criteria. *J Thorac Oncol.* el 1 de junio de 2018;13(6):748–51.
137. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to treat (NNT) in clinical literature: an appraisal. *BMC Med* [Internet]. el 1 de junio de 2017 [citado el 4 de junio de 2019];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455127/>
138. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Making Sense of Statistics in Clinical Trial Reports: Part 1 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials.

- J Am Coll Cardiol. el 8 de diciembre de 2015;66(22):2536–49.
139. Cheema PK, Burkes RL. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* abril de 2013;20(2):e150–60.
 140. Tang Y, Bycott P, Åkerborg Ö, Jönsson L, Negrier S, Chen C. Interpreting overall survival results when progression-free survival benefits exist in today's oncology landscape: a metastatic renal cell carcinoma case study. *Cancer Manag Res.* el 22 de septiembre de 2014;6:365–71.
 141. Fenchel K, Sellmann L, Dempke WCM. Overall survival in non-small cell lung cancer—what is clinically meaningful? *Transl Lung Cancer Res.* el 24 de enero de 2016;5(1):115-119–119.
 142. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* el 6 de diciembre de 2018;379(23):2220–9.
 143. 1 Recommendations | Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy | Guidance | NICE [Internet]. NICE. 2019 [citado el 1 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/chapter/1-Recommendations>
 144. Enstone A, Greaney M, Povsic M, Wyn R, Penrod JR, Yuan Y. The Economic Burden of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *PharmacoEconomics - Open.* junio de 2018;2(2):125–39.
 145. Ademi Z, Kim H, Zomer E, Reid CM, Hollingsworth B, Liew D. Overview of pharmaco-economic modelling methods. *Br J Clin Pharmacol.* abril de 2013;75(4):944–50.
 146. Dranitsaris G, Truter I, Lubbe MS, Sriramanakoppa NN, Mendonca VM, Mahagaonkar SB. Using Pharmaco-economic Modelling to Determine Value-Based Pricing for New Pharmaceuticals in Malaysia. *Malays J Med Sci MJMS.* 2011;18(4):32–43.
 147. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers* [Internet]. el 27 de julio de 2018 [citado el 7 de abril de 2019];10(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116004/>
 148. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2019. National

- Comprehensive Cancer Network website. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Published January 18, 2019. Accessed February 13, 2019 [Internet]. NCCN; 2019 [citado el 15 de marzo de 2019]. Disponible en: nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
149. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol.* el 1 de noviembre de 2018;13(11):1717–26.
 150. Park S, Ahn B-C, Lim SW, Sun J-M, Kim HR, Hong MH, et al. Characteristics and Outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* septiembre de 2018;13(9):1373–82.
 151. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;995:97-125.
 152. Cook PJ, Thomas R, Kannan R, de Leon ES, Drilon A, Rosenblum MK, et al. Somatic chromosomal engineering identifies BCAN-NTRK1 as a potent glioma driver and therapeutic target. *Nat Commun.* el 11 de julio de 2017;8:15987.
 153. Roche. Media Release- FDA grants Priority Review to Roche’s personalised medicine entrectinib. el 19 de febrero de 2019; Disponible en: https://www.roche.com/dam/jcr:5d6dd806-e59c-4b4e-af42-02708cc5df70/en/20190219-MR-Entrectinib-FDA-Acceptance_EN.pdf
 154. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 26 de abril de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552>
 155. Liu D, Offin M, Harnicar S, Li BT, Drilon A. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag.* el 20 de julio de 2018;14:1247–52.
 156. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients

- with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. el 20 de agosto de 2008;26(24):3950–7.
157. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. el 15 de abril de 2009;(2):CD003372.
 158. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast Edinb Scotl*. junio de 2018;39:131–8.
 159. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey J-M, et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. febrero de 2019;27(2):92–100.
 160. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. el 1 de marzo de 2018;4(3):302–8.
 161. EMA. ABRAXANE®- Summary of Product Characteristics [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_en.pdf
 162. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. el 29 de noviembre de 2018;379(22):2108–21.
 163. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products (Atezolizumab) [Internet]. [citado el 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=761034>
 164. Febrer i Carretero L, Iglesias García C, Mercadal Dalmau J, Ribera Pibernat M. Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel*. el 1 de abril de 2005;20(4):172–6.
 165. Larsen MT, Kuhlmann M, Hvam ML, Howard KA. Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease. *Mol Cell Ther* [Internet]. el 27 de febrero de 2016 [citado el 9 de junio de 2019];4. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769556/>
166. FDA. FDA's Drug Review Process: Continued. FDA [Internet]. el 9 de febrero de 2019 [citado el 7 de junio de 2019]; Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drug-information-consumers/fdas-drug-review-process-continued>
 167. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer* [Internet]. el 23 de enero de 2018 [citado el 7 de junio de 2019];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778665/>
 168. Udall M, Rizzo M, Kenny J, Doherty J, Dahm S, Robbins P, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol* [Internet]. el 9 de febrero de 2018 [citado el 7 de junio de 2019];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807740/>
 169. Bumber Y. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of response to immunotherapy in small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* agosto de 2018;10(8):4689–93.
 170. Offin M, Liu D, Dilon A. Tumor-Agnostic Drug Development. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* el 23 de mayo de 2018;(38):184–7.
 171. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* diciembre de 2013;98(6):236–8.

9. Anexos

Anexo 1. Uso de Atezolizumab en conjunto con carboplatino y etopósido como primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas

Descripción:

El documento presente esboza la teoría necesaria para la validación del uso de la terapia *atezolizumab* (TECENTRIQ®) en el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) en su estadio extensivo. Para esto se realiza una revisión bibliográfica con las publicaciones de mayor relevancia en el tema, así como los estudios clínicos clave, que respaldan su nueva indicación. Finalmente, se incluye una evaluación farmacoeconómica de haber datos disponibles.

En ese sentido la búsqueda o revisión se realiza con el objetivo de esclarecer aspectos sobre su efectividad, seguridad y análisis farmacoeconómico para el contexto particular de la enfermedad en virtud de apoyar la toma de una decisión para su inclusión, por parte de pagadores y de proveedores de servicios de salud de los distintos países de la región de Centroamérica y Caribe.

Para cada uno de los aspectos mencionados se plantean las siguientes preguntas:

Efectividad o eficacia comparativa: ¿Ha demostrado la molécula tener una diferencia significativa en cuanto a eficacia y retraso de la aparición del evento primario, teniendo la molécula indicación en esta patología y siendo la misma utilizada en la población prevista, con respecto a la terapia definida como estándar y según las guías de tratamiento oficiales para cáncer de pulmón en células pequeñas?

Perfil de seguridad: ¿Tiene la molécula un perfil de seguridad adecuado, dadas las características de la patología, y un riesgo menor de aparición de reacciones adversas severas, en relación con la terapia definida como estándar?

Evaluación Farmacoeconómica: ¿Es posible que la molécula sea costo efectiva, desde el punto de vista del pagador así como para los sistemas de salud, en comparación con los gastos directos involucrados?

Metodología:

Se realizó una revisión bibliográfica en distintas bases de datos como PubMed, Cochrane, Clinical trials y Medscape, con el fin de obtener información de relevancia con respecto a la patología de SCLC y al tratamiento de atezolizumab. Esta búsqueda se realizó en el mes de enero y febrero del año 2019.

Índice de contenidos

<u>Glosario de abreviaturas</u>	3
<u>Cáncer de Pulmón</u>	4
<u>Cáncer de Pulmón en Células Pequeñas (SCLC)</u>	4
<u>Atezolizumab: Anticuerpo contra PD-L1</u>	7
<u>Atezolizumab: Indicaciones aprobadas, forma farmacéutica, régimen de toma y manejo</u>	7
<u>Atezolizumab en SCLC</u>	8
<u>Estudio clínico de eficacia y seguridad: IMpower133</u>	8
Descripción:	
• Objetivos, poder, criterios de selección y exclusión.....	8
Resultados:	
• Eficacia.....	9
• Perfil de Seguridad.....	13
<u>Análisis farmacoeconómico</u>	15
<u>Conclusión</u>	16
<u>Referencias</u>	16
<u>Anexos</u>	21

Glosario de abreviaturas

<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer ALK: Quinasa de Linfoma Anaplásico ASCO: American Society of Clinical Oncology DOR: Duration of Response EBUS/EUS: Ultrasonido endobronquial/ endoesofágico ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico FDA: Food and Drug Administration GDP: Gross Domestic Product HDI: Human Development Index HR: Hazard Ratio IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer MYC: MYC Proto-Oncogene NCI: National Cancer Institute NHS: National Health Society NICE: National Intelligence NCCN: National Comprehensive Cancer Network NNT: Number Needed to Treat NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer</p>	<p>OMS: Organización Mundial de la salud ORR: Objective Response Rate OS: Overall Survival PCI: Prophylactic Cranial Irradiation PET/CT: Positron Emission Tomography/ Computerized Tomography PFS: Progression Free Survival PS: Performance Status QoL: Quality of Life RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors SCLC: Small Cell Lung Cancer SPP: Survival Post Progression TAC: Tomografía Axial Computarizada TMB: Tumor Mutational Burden TTD: Time to Deterioration UICC: Unión Internacional para el Control de Cáncer VALG: Veterans Administration Lung Study Group</p>
--	---

Cáncer de Pulmón

En la actualidad el cáncer de pulmón es una de las patologías con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Es el cáncer más diagnosticado para ambos sexos combinados y el que produce mayor número de muertes a nivel mundial (18.4% del total de muertes por cáncer). De los aproximadamente 2.1 millones de casos nuevos por año, 1.8 millones terminan en muerte ¹. De ellos, cerca de 80 000 casos nuevos y 70 000 muertes corresponden a la región de Centroamérica y Caribe ². Las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres se presentan en Norteamérica y Cuba, mientras que las tasas más bajas se registran en el Caribe. En los hombres, las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón se registran en Uruguay, Estados Unidos y Cuba, y las menores en Centroamérica y Bolivia. Para el cáncer de pulmón, la razón de incidencia y mortalidad es cercana a uno en todos los países tanto en hombres como en mujeres, lo que se explica por la alta letalidad de este tipo de cáncer ³. En el caso particular de Costa Rica, el cáncer de pulmón era el octavo cáncer de mayor incidencia en el año 2014 ⁴.

En cuanto a los factores de riesgo para este tipo de cáncer se encuentran la edad, la exposición a carcinógenos ambientales, la contaminación del aire, así como los antecedentes familiares, la terapia de irradiación de pecho y el fumado. En general, cerca del 90% de cánceres de pulmón se deben a fumado pasivo o activo ⁵. Asimismo, existe una clasificación histopatológica dada por OMS en la que se subdividen estos cánceres en dos tipos: cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), el cual corresponde al 85 - 90% de los cánceres de pulmón reportados, y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), que corresponde al 10 - 15% de los casos anteriores.^{6,7}.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que a su vez se puede clasificar en adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células largas, tiende a ser menos agresivo que el SCLC, con un mejor pronóstico al contar con menor probabilidad de que exista metástasis a la hora de su diagnóstico. Aun así, la supervivencia a 5 años cuando existe metástasis, es de un 5% ^{7,8}. Presenta síntomas inespecíficos como tos, dolor de pecho y disnea ⁹. A pesar del pronóstico pobre, se han identificado algunas mutaciones específicas, que junto al estudio de biomarcadores específicos han permitido el diseño de inmunoterapia dirigida, con el fin de aumentar la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad. ^{9,10}.

Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (SCLC)

Por su parte, el cáncer de pulmón de células pequeñas es una enfermedad de carácter neuroendocrino, con características de alteración a nivel neural y humoral. Ocurre predominantemente en adultos mayores de 65 años y en hombres, aunque la incidencia en mujeres ha ido en aumento, esto reflejado en un razón hombre/mujer de 1.1 ^{11,12}. Más de 260 000 nuevos casos son descritos anualmente en Estados Unidos y se establece como la sexta causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial. Presenta una supervivencia global de 4 a 5 meses sin tratamiento y de entre 10 a 20 meses con tratamiento, según su estadio ^{6,11}.

De los cánceres de pulmón es el que se correlaciona más con el fumado, con solo un 2% de casos reportados en no fumadores. De ahí que se ha visto en los últimos años una disminución en la incidencia de SCLC en países que tienen programas robustos de cesación de fumado, pero sigue siendo una de las principales causas de muerte ^{13,14}. Consecuentemente, el SCLC presenta una alta carga de mutaciones somáticas debido a

los carcinógenos del tabaco ⁶. Al cursar de forma agresiva, con un crecimiento tumoral acelerado, alta vascularidad, inestabilidad genómica, inactivación de ciertas proteínas supresoras de tumores como p53 y Rb se ha asociado a un mayor porcentaje de metástasis (72%) a la hora de su diagnóstico ^{6, 11, 15}. Se ha relacionado también con aumentos en: el número de copias de los genes que codifican para miembros de la familia MYC, la cantidad de enzimas involucradas en la remodelación de la cromatina, los receptores tirosina quinasa y sus efectores posteriores, y las proteínas de la familia Notch. Es por lo anterior que se dice que presenta una alta carga de mutación tumoral ⁶. Esta patología puede presentar síndromes paraneoplásicos, caracterizados por síntomas que afectan zonas alejadas al foco primario del tumor y que muy probablemente son causados por sustancias secretadas por las células tumorales o por anticuerpos generados, que por medio de reacciones cruzadas atacan otros tejidos. Presentan una incidencia que va del 2 al 9%. Dentro de los síndromes antes mencionados se puede incluir el síndrome de la secreción inadecuada de la hormona antidiurética y el síndrome de Cushing ^{16, 17}.

Existen dos subclasificaciones para SCLC, relacionadas con su histología, las cuales son: carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células pequeñas combinado (NSCLC y SCLC) el cual corresponde al 10-25% de los casos de SCLC ^{6, 13}. El diagnóstico se realiza principalmente por microscopía de luz, mostrando así densas agrupaciones de células neuroendocrinas fusiformes, caracterizadas por un citoplasma casi inexistente; bordes celulares mal definidos; cromatina granular dispersa; nucleolos ausentes, moldeado nuclear prominente. ^{6, 15}.

Recientes avances sobre el diagnóstico precoz, como la incorporación del ultrasonido endobronquial/endoesofágico (EBUS/EUS, por sus siglas en inglés), la tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT, por sus siglas en inglés), y el TAC de tórax de baja dosis favorecen la determinación de masas tumorales de manera más rápida y efectiva para así lograr una reducción en la mortalidad por cáncer pulmonar ^{13, 18}. Otro de los aspectos importantes es definir la subclasificación de este tipo de cáncer. El SCLC puede ser clasificado convencionalmente según el criterio TNM, así definido por la IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) con participación de la UICC (Unión Internacional para el Control de Cáncer) y el AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). Sin embargo, esta clasificación no es la más comúnmente utilizada, sino que es la establecida por VALG (*Veterans Administration Lung Study Group*) que define estadios según la posibilidad de intervenir sobre los tumores por medio de radioterapia. Para esto toma en cuenta la localización de los mismos en el árbol bronquial y en los nódulos linfáticos ^{13, 19}.

En esta misma línea, podría hablarse de un estadio limitado o estadio extensivo del cáncer. El estadio limitado tiende a ser menos agresivo e incluye la presencia de tumores en un único pulmón y en los nódulos linfáticos de un mismo lado, mientras que el estadio extensivo incluye tumores en ambos pulmones y en nódulos linfáticos de ambos lados del pecho. El estadio limitado corresponde a los estadios I al III del sistema TNM y el estadio extensivo engloba únicamente al estadio IV. A la hora del diagnóstico se ha observado que el 30% de los casos son de estadio limitado y el 70% restante involucran un estadio extensivo. ^{13, 15, 20}. El estadio extensivo es el que tiene peor pronóstico, con una supervivencia menor a los 10 meses con el tratamiento estándar. En ambos casos, del 80% al 100% de los pacientes progresa. ^{6, 13}.

El Instituto Nacional para el cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) define la SCLC como una enfermedad recalcitrante debido a que al evaluar el OS a 5 años este es menor al 20% con una pérdida de 30 000 vidas por año en Estados Unidos ¹⁴. En general la expectativa de vida para un paciente diagnosticado con SCLC, y las terapias estándar, no han cambiado durante 30 años aproximadamente. Un estudio demostró que de 1986 al 2008 la supervivencia global a 5 años únicamente aumentó en un 2.7%, para lo cual la quimioterapia

sigue siendo el tratamiento de elección para ambos estadios (limitado y extensivo) ²¹. Sin embargo, la cirugía puede ser considerada en casos como el de un estadio T1-2 N0, la cual involucra remoción quirúrgica seguido de quimioterapia, y en casos N1 o N2, en los que la radioterapia adyuvante es indicada ²⁰. La primera línea para estadio limitado consiste en una combinación de quimioterapéuticos (carboplatino/cisplatino + etopósido) y radioterapia, seguido de irradiación craneal profiláctica, con lo cual se ve alta respuesta ²². Sin embargo, se observó que pese a la alta respuesta o sensibilidad por parte de los tumores, existen recaídas de la enfermedad de uno a dos años después del tratamiento ^{13, 23}.

En el caso de estadio extensivo para el 2015, la primera línea (1L) consistía en quimioterapia con una buena respuesta, con valores de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) de 65-70% y una supervivencia de 8 a 10 meses. No hay recomendación para radioterapia ^{11, 13, 20}. En segunda línea (2L), y para un caso refractario con platinos no había tratamiento. En el caso de resistencia a platinos al menos transcurridos de 3 a 6 meses después del tratamiento, se recomienda el topotecan. También existe un régimen con ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina. Como tercera línea (3L) se tiene al nivolumab + ipilimumab (categoría evidencial 2A) que ha demostrado en conjunto, ser efectivo como opción de terapia subsecuentes para pacientes que han sufrido recaídas con las dos primeras líneas de tratamiento. Esta tercera línea presentó una respuesta objetiva relacionada (ORR, por sus siglas en inglés) de 12% ^{11, 13}. En el caso de refractariedad o resistencia generalmente se hablaba de un 15% de ORR, con una supervivencia menor a 5 meses con la terapia estándar, mientras que si el tumor presentaba sensibilidad, el ORR aumenta a 28% con una supervivencia mayor a 8 meses ^{11, 14}. En caso de una refractariedad que ocurra después de 6 meses, se debe de volver al régimen original ¹³. Sin embargo, la nueva actualización de la NCCN para el 2019, incluye en su recomendación el atezolizumab en conjunto con quimioterapéuticos como primera línea. Además, en el caso de terapias subsecuentes, incluyen quimioterapéuticos y terapias dirigidas más modernas como el nivolumab + ipilimumab, el pembrolizumab, entre otros. (Ver Anexos)

En relación con los platinos, no presentan diferencias entre ellos en cuanto a eficacia, pero sí en el perfil de seguridad, con el carboplatino produciendo más eventos adversos hematológicos; el cisplatino produciendo más neurotoxicidad y ototoxicidad. Se recomienda utilizarlos un máximo de 4-6 ciclos en el caso de usarlos para 1L del estadio extensivo, aunque con 4 ciclos no se presenta menor beneficio y es más tolerable ²⁴.

Desde 1970 se han reportado más de 40 estudios clínicos fallidos con cerca de 60 agentes, algunos inhibidores de marcadores moleculares importantes que participan en los puntos de control del sistema inmune, el cual puede activarse en respuesta al cáncer y sus subproductos ²⁵. Esto ocurre por la dificultad que hay encontrar biomarcadores característicos pues la tasa de mutación para este cáncer es muy alta. Pese al panorama anterior, la investigación en relación al SCLC se retomó, en parte porque se determinó que carga mutacional del tumor (TMB) puede ser utilizada como biomarcador así como la expresión de ASCL1, para predecir la efectividad de los inhibidores como los que actúan sobre PD-1/PD-L1 ¹⁴.

Atezolizumab: Anticuerpo contra PD-L1

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado basado en IgG₁ cuyo blanco es la proteína PD-L1 la cual se encuentra mayormente en células inmunes que se infiltran en el tumor y en las células tumorales. Dicha proteína, al interactuar con el receptor PD1 y

B7.1 inhibe las células T locales lo cual resulta en un mecanismo clave para que los tumores evadan la respuesta inmune. El bloqueo de PD-L1 impide su enlace con PD1 lo cual favorece la activación del sistema inmune y de las células T en el microambiente tumoral ^{26, 27}. El bloqueo de PD-L1 restaura el priming y activación de las células T y favorece la eliminación de las células tumorales. En contraste, el bloqueo de PD-1 impide su interacción con PD-L1 facilitando la eliminación de las células tumorales, pero aumenta la probabilidad de reacciones autoinmunes al bloquear la interacción con PD-L2. Esta es la razón principal del porqué las terapias con inhibidores de PD-L1 pueden ser una prometedora opción en cuanto a nuevas terapias que sean más efectivas y con menos efectos secundarios ^{26, 28, 29}.

En relación con el carboplatino y etopósido, los platinos forman complejos de alquilación con el ADN y ARN, que alteran la configuración del ADN y el ARN, bloqueando así la ADN polimerasa y la ARN polimerasa y la translocación del ARN. De esta forma ejerce su actividad citotóxica. Además se ha reportado que influye en el estado mitocondrial. El etopósido por su parte, se basa en estabilizar la unión de la topoisomerasa II y el ADN, evitando la reunión de las hebras rotas de ADN y así, la condensación correcta de los cromosomas.³⁰

El racional para su combinación incluye agregar inmunoterapia a la quimioterapia por posibilidades de mejorar la actividad antitumoral. La hipótesis plantea que el carboplatino y etopósido podrían no afectar la población de células T con actividad intratumoral cuando ejercen su actividad citotóxica, por lo que en este escenario el atezolizumab puede ser capaz de activar dichos linfocitos T intratumorales ejerciendo el efecto deseado. ³⁰

Atezolizumab: Indicaciones aprobadas, forma farmacéutica, régimen de toma y manejo

Atezolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico localizado tanto en primera línea (1L) en pacientes con contraindicación al uso de cisplatino, y en segunda línea (2L) en pacientes que tuvieron una falla terapéutica y progresión de la enfermedad luego del uso de quimioterapia en primera línea. Además, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cuando existe una progresión durante o al final del tratamiento de quimioterapia a base de platinos y han progresado aun utilizando una terapia dirigida aprobada por la FDA y con un tumor con anomalías en los genes ALK y EGFR. En este caso, y bajo la aprobación del 6 de diciembre de la FDA, el mismo se puede utilizar ahora como primera línea, junto con Avastin® y quimioterapia ²⁸.

El atezolizumab (TECENTRIQ®) se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado. La presentación de este producto es en vial con solución para infusión de 20 mL con 1200 mg de Atezolizumab ²⁹. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida. La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de atezolizumab (TECENTRIQ®) debe administrarse en 60 minutos. Para esto la recomendación es realizar la dilución en 250 mL de suero fisiológico al 9%. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos ²⁹.

Atezolizumab en SCLC

Este anticuerpo fue incluido a finales del 2018 en la guía de la NCCN como recomendación en primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo no tratado y se utiliza junto con carboplatino y etopósido. Dicha recomendación

se basa en el estudio IMpower133, iniciado en junio del 2016 y con última actualización el 24 de diciembre, y cuya relevancia es clara pues muestra diferencias significativas al comparar la nueva terapia con la terapia estándar para primera línea (carboplatino + etopósido). (Nivel de evidencia 1B) ^{13, 30, 31}.

El resultado positivo del IMpower133 provocó la solicitud de una *supplemental biologics license application* (sBLA) a la FDA con la cual se obtuvo aprobación para comercialización a mediados de marzo del 2019 convirtiéndose en la segunda inmunoterapia aprobada para este tipo de cáncer de pulmón y la primera terapia de este tipo para primera línea. Se espera una fecha similar para los países de la región de Centroamérica y Caribe.

Estudios clínicos de eficacia y seguridad de atezolizumab

IMpower133

Descripción:

El estudio **IMpower133** es un estudio randomizado, Fase I/III, multicéntrico, doble ciego, con placebo como control que está designado para evaluar eficacia y seguridad del atezolizumab (anticuerpo anti PD-L1) en combinación con carboplatino + etopósido al compararlo contra placebo + carboplatino + etopósido, en pacientes con cáncer de pulmón en células pequeñas con estadio extensivo que no se han sometido a quimioterapia. 403 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 ya fuera para recibir la terapia de prueba o la terapia estándar + placebo. El estudio fue realizado en 130 centros. Los pacientes de un brazo recibieron infusiones de atezolizumab 1200 miligramos (mg) en combinación con carboplatino para alcanzar el área bajo la curva concentración-tiempo inicial de 5 mg por mililitro por minuto (mg/mL/min) seguido de etopósido 100 mg por metro cuadrado (mg/m²) el día 1 de cada ciclo de 21 días durante una fase de inducción de 4 ciclos. En el día 2 y 3 de cada ciclo de la fase de inducción se administra etopósido 100 mg/m² solamente. Los pacientes reciben una fase de mantenimiento con 1200 mg en el día 1 de cada ciclo de 21 días, siendo en este último caso 4 ciclos también. Esta fase de mantenimiento se mantuvo hasta que hubiese progresión evaluado según el ensayo de un investigador usando el criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos versión 1.1 (RECIST v1.1, por sus siglas en inglés). El tratamiento se podía continuar hasta deterioro sintomático o progreso persistente de la enfermedad. ³⁰

Objetivo principales: Incluyen evaluar la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluada por los investigadores mediante RECIST v 1.1 en la población con intención a tratar.

Objetivos secundarios: Tasa objetiva de respuesta por RECIST v1.1, duración de la respuesta por RECIST v1.1 y seguridad. El análisis exploratorio incluyó la eficacia de acuerdo a la evaluación de la carga mutacional del tumor

Poder: Se calculó que 306 muertes en el grupo ITT proveen un 91% de poder con un nivel de significancia de 0.045 para detectar un hazard ratio de 0.68 en cuanto a muerte, al comparar el atezolizumab y el placebo. ³⁰

Criterios de selección: Adultos con confirmación de la patología por histología o citología definido de acuerdo con los criterios VALG y RECIST v1.1 y el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) que clasifica según el *performance status* (PS). Estos pacientes no pueden haber recibido terapia sistémica para el cáncer de pulmón de células pequeñas. Pacientes con metástasis cerebrales pero asintomáticos pudieron ser elegibles. Con

respecto a la radioterapia, fue permitida la irradiación profiláctica craneal, así como radioterapia torácica paliativa mas no radioterapia torácica consolidativa. ³⁰

Criterios de exclusión: enfermedades autoinmunes, síndromes paraneoplásicos, y tratamientos previos con agonistas de CD137 o terapias con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune.

Población: Se estratificó a la población según edad, sexo, performance status valorado con la escala ECOG, condición de fumado, grado de metástasis cerebral, mutaciones en la carga tumoral, grado de lesiones y el haber utilizado otros tratamientos. Para el momento del corte de datos se tuvo en ambos brazos una cantidad similar de pacientes lo cual se respetó también para los subgrupos de la estratificación anterior. (201 pacientes para el grupo de atezolizumab y 202 pacientes para el grupo placebo).

Resultados: En la siguiente sección se resumen los *outcomes* obtenidos para el estudio IMpower133 ³⁰.

Eficacia:

OS: Está definido como el tiempo desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa y es una medición directa de beneficio clínico para un paciente. La sobrevida global ofrece la mayor ganancia clínica, siempre que la calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) no se vea comprometida. Como criterio de valoración, OS es fácilmente medible, no ambiguo, objetivo, se considera clínicamente significativo y no se ve afectado por el momento de la evaluación ³¹.

En el caso del estudio, este *endpoint* (OS) fue significativamente mayor en el grupo que recibió el atezolizumab (mediana 12.3 meses; 95% intervalo de confianza [CI], 10.8 a 15.9), en comparación con el grupo placebo (mediana 10.3 meses; 95% CI, 9.3 a 11.3). El *hazard ratio* (HR) para muerte para los diferentes subgrupos, fue de 0.70 (95% CI, 0.54 a 0.91; P=0.007). Esto sugiere que hay una reducción del riesgo de muerte del 30% al utilizar la terapia con atezolizumab con respecto a la terapia estándar a base de solo quimioterapéuticos, esto en la población total Intention to treat (ITT)³⁰. Además, la sobrevida global a 1 año fue de 51.7% en el grupo de atezolizumab y 38.2% en el grupo placebo. Esta última fue 13% mayor en el grupo con atezolizumab con respecto al placebo (51.7% vs 38.2%) (ver figura 1A y 1C) ³⁰. En las gráficas se observa que la separación entre las curvas de Kaplan Meier para OS sigue aumentando a medida que se amplía el tiempo de seguimiento, teniendo una separación medible a los 13.9 meses.

PFS: Es definido como el tiempo desde la randomización hasta la primera evidencia de progresión tumoral o hasta que ocurra muerte. Permite obtener resultados más rápido y frecuentemente que los eventos OS. Como un resultado, la data para PFS está disponible más tempranamente para un análisis y menos pacientes son necesarios para dicho análisis. No obstante, presenta ciertas limitaciones como el grado inherente de subjetividad, errores de medición y que no es un representativo clínico tan robusto como OS o como QoL o incluso el PS. Aun así, su uso va en aumento ³¹.

Puede ser indicador de eficacia de la droga en evaluación, en diferentes circunstancias como por ejemplo cuando hay una larga supervivencia después de la progresión de la enfermedad durante el ensayo, con la posibilidad de múltiples tratamientos provisionales, lo que dificulta la detección de una diferencia en la OS ³². Otro de los casos en los que se puede validar el uso de PFS es cuando la sobrevida post-progresión es corta (SPP, por su siglas en inglés). ^{31, 33}. El comité de investigación de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) ha validado también su uso en ciertos tipos de cáncer que a menudo producen

síntomas relacionados con la enfermedad progresiva (por ejemplo, metástasis óseas dolorosas) donde una prolongación significativa en PFS puede proporcionar una paliación significativa y una mejor calidad de vida ³⁴ .

PFS ha demostrado ser útil en estudios que utilizan *crossover* para beneficiar a los pacientes, puesto que estos casos el OS se puede ver afectado ³⁴. Durante el estudio IMpower133 no se pudo dar tratamientos subsecuentes (*crossover*) pues a pesar de que en 2016 la NCCN recomendó el nivolumab + ipilimumab para pacientes con enfermedad recurrente, y con menos de 6 meses de transcurridos desde la terapia de primera línea, este régimen no estuvo disponible para muchos pacientes por cuestiones de aprobaciones y tiempos. Aún así, y por las otras razones antes mencionadas sobre la validación del uso del PFS, autores reportan el *endpoint*.

En el caso particular del estudio IMpower133, y dada la naturaleza de la patología, este *endpoint* pareciera ser válido en cuanto al análisis de eficacia. La mediana de PFS fue mayor con el grupo de atezolizumab (5.2 meses; 95% CI, 4.4 a 5.6) en comparación con el grupo placebo (4.3 meses; 95% CI, 4.2 a 4.5). El HR para muerte o progresión de la enfermedad fue 0.77. Asimismo, atezolizumab estuvo asociado con una tasa de PFS a 6 meses de 30.9% vs 22.4% pero más importante aún, una tasa de PFS a 12 meses de 12.6% vs 5.4% al comparar con el placebo. Esto sugiere que si bien los pacientes tienden a la recaída, el utilizar la terapia con atezolizumab aumenta en más del doble, la probabilidad de tener un estadio libre de progresión o de muerte, esto a un año de iniciada la terapia ³⁰. (Ver figura 1B).

El comité de investigación de la ASCO también ajustó rangos de HR y planteó mejoras de PFS y OS para describir un beneficio clínicamente significativo. En este sentido, en general planteó que son necesarias mejoras relativas en la mediana del OS de al menos el 20% para definir una mejora clínicamente significativa en el resultado ^{34, 35}. En el caso particular del estudio IMpower133 el valor obtenido está cercano al valor indicado (ver figura 1A y 1C).

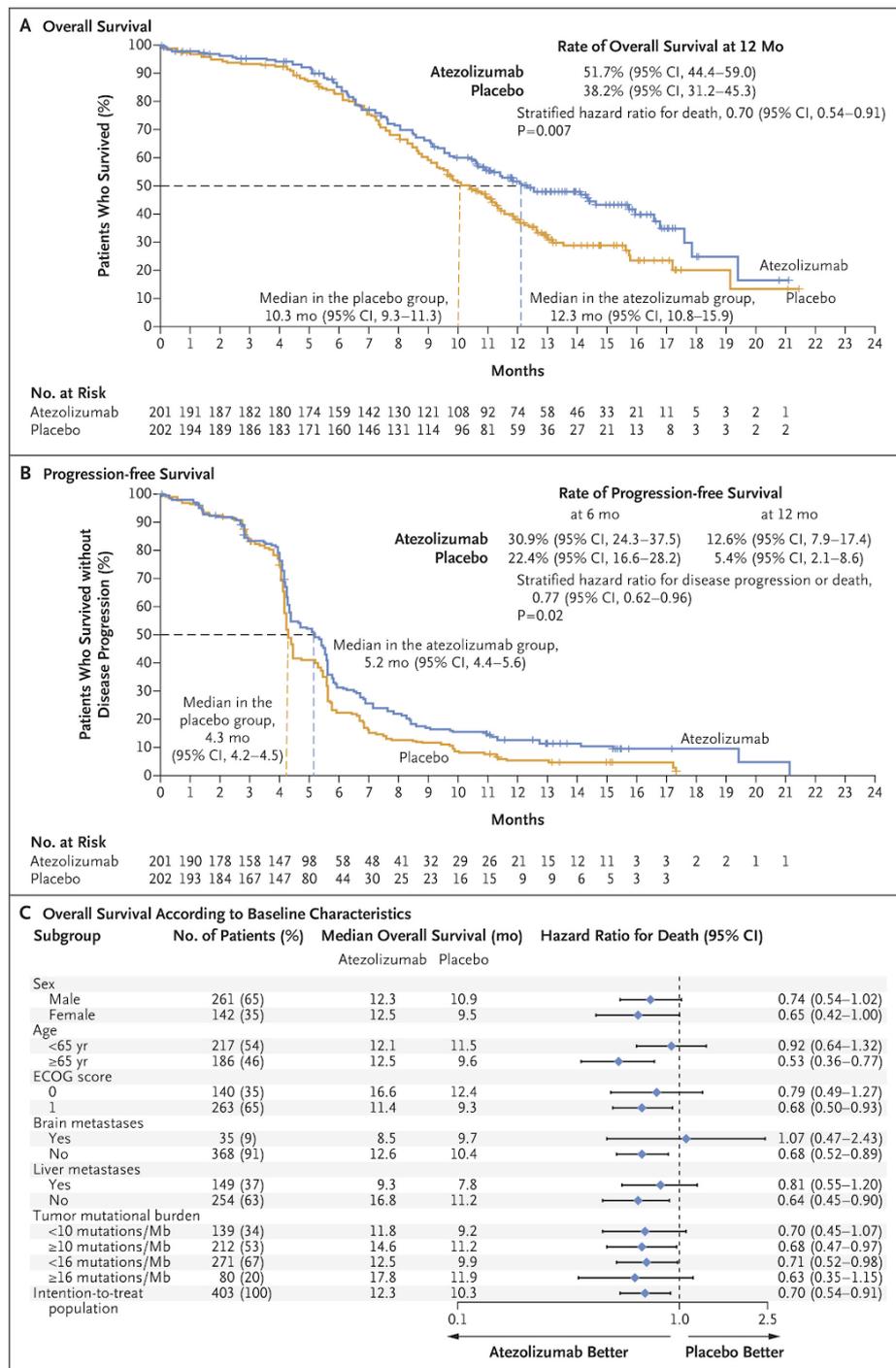


Figura 1. A) Sobrevida global; B) Sobrevida libre de progresión; C) Sobrevida global de acuerdo con características específicas definidas por los investigadores del estudio IMpower 133.

ORR: está definido como la proporción de los pacientes con una reducción predefinida el tamaño del tumor por un periodo mínimo de tiempo. La duración de la respuesta es generalmente medida desde el tiempo inicial de la respuesta hasta la progresión tumoral documentada. La FDA define la ORR como la suma de las respuestas parciales y la respuesta completa. Es por esto que se considera también una medida de la respuesta antitumoral. El efecto del tratamiento medido por el ORR puede servir como sustituto en aprobaciones aceleradas, para apoyar aprobaciones tradicionales ³⁶.

Hablando del estudio específico, la tasa de respuesta objetiva (**ORR**) (60.2% brazo de atezolizumab vs 64.4% control) y la duración del tratamiento (DOR, por sus siglas en inglés) (4.2 meses para el brazo de atezolizumab vs 3.9 meses para el brazo control), no se puede establecer diferencias entre ambos brazos del estudio. Sin embargo, es importante mencionar que más pacientes presentaron respuestas duraderas en el brazo de atezolizumab al momento de corte de datos (14.9% en el brazo de atezolizumab vs 5.4% en el brazo control).³⁰. Además, el aumento en la duración de la respuesta (DOR) y la prolongación de vida vista al utilizar combinaciones con otros quimioterapéuticos para primera línea en tratamiento de NSCLC sugiere que las curvas en el IMpower133 podrían separarse más si se da mayor seguimiento y, más aún, puede que se refleje en un HR que favorezca a la terapia³⁷ (ver figura 1).

Número de pacientes a tratar (NNT):

Para calcular el número de pacientes necesarios a tratar para lograr un beneficio al utilizar la terapia se debe realizar un cálculo basado en la mediana de sobrevida global (OS)³⁸. En el caso del estudio IMpower133 se calcula con base en la variable anteriormente mencionada y se obtiene para el brazo del tratamiento contra el brazo control. Para calcular el NNT se utiliza el inverso del riesgo absoluto de presentar el evento primario, esto según el *endpoint* de sobrevida global³⁹.

$$NNT = \frac{1}{\frac{a}{A} - \frac{b}{B}}$$

Donde:

a= Pacientes presentando el evento negativo medido de acuerdo al *endpoint* en un tiempo específico.

A= Total de pacientes en el brazo del tratamiento de atezolizumab.

b= Pacientes presentando el evento negativo de acuerdo al *endpoint* en un tiempo específico.

B= Total de pacientes en el brazo del control.

Para lo cual se tienen los datos de OS a 1 año de iniciado el tratamiento.

	OS a 1 año	Total de pacientes
Atezolizumab	74	201
Control	59	202

$$NNT = \frac{1}{\frac{74}{201} - \frac{59}{202}}$$

Lo cual da un valor igual a 13.14. De esto se puede interpretar que se deben tratar a 13 pacientes para ver el beneficio del aumento en la sobrevida global al año de tratamiento.

Nivel de carga mutacional del tumor(TMB):

No hay evidencia para decir que hay un nivel de carga tumoral específico para el cual la terapia llega a ser más efectiva. Sin embargo, análisis exploratorio mostró beneficios en sobrevida global en los subgrupos por encima y por debajo de los límites definidos para carga tumoral. Pese a la evidencia de que el nivel de de la carga mutacional tumoral influye en la respuestas de las terapias, la no significancia clínica en cuanto a sobrevida global, se puede deber a que la combinación de carboplatino y etopósido es mielosupresora³⁰.

Correlación con PD-L1:

El estudio IMpower133 se hizo valorando el hecho de que SCLC está asociado con un alto deterioro clínico, por lo que se debe iniciar tratamiento cuanto antes. Esto puede ser un reto si se habla de obtener tejido para realizar pruebas de biomarcadores a tiempo. En el caso del estudio, las comorbilidades de ciertos pacientes impidieron la toma de biopsias necesarias para realizar el análisis y la investigación sobre la correlación del nivel de PD-L1 y el beneficio de la terapia³⁰. Algunos otros estudios anteriores sugieren estas mismas limitaciones^{40, 41}. Sin embargo, un estudio fase II que incluyó la terapia pembrolizumab sí correlaciona los niveles de PD-L1 con un mayor beneficio de la terapia pero en este caso el n es igual a 20 y puede que por esta razón el análisis indicó que existía correlación.

Perfil de Seguridad

Los efectos adversos debidos a cualquier componente se presentaron en un 94.9% del grupo de atezolizumab y en un 92.3%, sin embargo, se puede decir que estos efectos no sobrepasan los posibles efectos adversos de la terapia individual en cuestión. Y en ambos brazos del estudio fueron similares. Los efectos adversos grado 3 o 4 más comunes relacionados al régimen para el tratamiento y seleccionado para el estudio incluyen neutropenia, anemia, conteo disminuido de neutrófilos, leucopenia, trombocitopenia³⁰. Los efectos adversos relacionados a cuestiones inmunológicas se vieron en un 39.9% en el grupo de atezolizumab y 24.5% en el grupo placebo. En caso de presentar reacciones grado 3 o 4 se debe de suspender el tratamiento y re valorar al paciente. La principal razón para retiro de pacientes del estudio en el brazo del atezolizumab, etopósido y carboplatino, tiene que ver con las reacciones debidas a la infusión de dichos tratamientos. Algo importante es que la aplicación de irradiación craneal profiláctica (PCI, por sus siglas en inglés) no influyó en la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central³⁰. Estudios anteriores sugieren que la PCI puede estar relacionada con problemas en el sistema nervioso central y con el deterioro cognitivo. Otro detalle importante con respecto a seguridad es que la administración de atezolizumab no afecta o compromete la administración de las otras dos terapias. Esto quiere decir que se administran por la misma cantidad de ciclos, tomando en cuenta que el promedio para el atezolizumab es de 7 ciclos. (ver figura 2.)

Table 3. Adverse Events Related to the Trial Regimen.*

Event	Atezolizumab Group (N=198)			Placebo Group (N=196)		
	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 5
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	73 (36.9)	112 (56.6)	3 (1.5)	68 (34.7)	110 (56.1)	3 (1.5)
Adverse events with an incidence of $\geq 10\%$ in any grade category or events of grade 3 or 4 with an incidence of $\geq 2\%$ in either group						
Neutropenia	26 (13.1)	45 (22.7)	1 (0.5)	20 (10.2)	48 (24.5)	0
Anemia	49 (24.7)	28 (14.1)	0	41 (20.9)	24 (12.2)	0
Alopecia	69 (34.8)	0	0	66 (33.7)	0	0
Nausea	62 (31.3)	1 (0.5)	0	58 (29.6)	1 (0.5)	0
Fatigue	39 (19.7)	3 (1.5)	0	37 (18.9)	1 (0.5)	0
Decreased neutrophil count	7 (3.5)	28 (14.1)	0	12 (6.1)	33 (16.8)	0
Decreased appetite	39 (19.7)	2 (1.0)	0	26 (13.3)	0	0
Thrombocytopenia	12 (6.1)	20 (10.1)	0	14 (7.1)	15 (7.7)	0
Decreased platelet count	17 (8.6)	7 (3.5)	0	21 (10.7)	7 (3.6)	0
Vomiting	25 (12.6)	2 (1.0)	0	19 (9.7)	3 (1.5)	0
Constipation	19 (9.6)	1 (0.5)	0	25 (12.8)	0	0
Leukopenia	15 (7.6)	10 (5.1)	0	10 (5.1)	8 (4.1)	0
Decreased white-cell count	10 (5.1)	6 (3.0)	0	16 (8.2)	9 (4.6)	0
Diarrhea	15 (7.6)	4 (2.0)	0	18 (9.2)	1 (0.5)	0
Febrile neutropenia	0	6 (3.0)	0	0	12 (6.1)	0
Infusion-related reaction	6 (3.0)	4 (2.0)	0	9 (4.6)	1 (0.5)	0

* The date of data cutoff was April 24, 2018. Multiple occurrences of the same adverse event in one patient were counted once at the highest grade for the preferred term. The incidence of treatment-related adverse events associated with any component of the trial regimen is shown.

Figura 2. Eventos adversos relacionado a la administración de los regímenes en ambos brazos del estudio IMpower 133.

Para el manejo específico de estos efectos adversos se pueden consultar las guías publicadas por la ESMO relacionadas con el manejo en caso de que estos se presenten ⁴².

Algo a tomar en cuenta es que otro de los *endpoints* importantes, time to deterioration (TTD), arrojó datos sobre que el tiempo para llegar deterioro es mayor en el brazo de atezolizumab, que resalta lo positivo en cuanto a seguridad al utilizar la terapia.

Análisis farmacoeconómico (Opcional)

Cáncer de Pulmón

Según datos del 2012, y para países de la región, se estimó la incidencia del cáncer de pulmón, teniendo por ejemplo que para países de la región como Costa Rica la incidencia era de 7 habitantes por cada 100 000, y con un índice de mortalidad-incidencia de 84% se instauraba en ese momento como la 5 causa de muerte relacionada a cáncer. En la misma línea, los costos generales asociados a cáncer de pulmón estimados con base en una intrapolación del gasto de Brasil, que fue definido como el país base para estos cálculos, rondaban los \$14 238 925 mientras que el costo directo por un paciente de cáncer es de \$34 832. ⁴³. Asimismo, los costos indirectos que incluyen el absentismo laboral y los costos de la pérdida en productividad pueden aproximarse mediante algunos modelos estadísticos. Este tipo de estudios de costos se basan en algunos índices como el índice de desarrollo humano (HDI, por sus siglas en inglés) y el producto interno bruto (GDP) per capita ^{43, 44}.

Varios estudios sobre la patología sugieren que la quimioterapia y los costos asociados es uno de los componentes importantes, así también el diagnóstico y el tratamiento los cuales

forman parte de los costos directos. Por ejemplo, los costos en Estados Unidos para una visita en quimioterapia es de \$896.73 y de \$10 760.85 por curso de tratamiento. Otros países que arrojan datos relevantes incluyen a Australia, Japón, y Turquía y Holanda, en el que hacen diferenciación de costos ya sea tomando en cuenta el costo por mes de supervivencia, la estancia hospitalaria, los costos del manejo de SCLC, los costos del diagnóstico y los costos de terapia profiláctica ⁴⁴.

Dado que los precios para inmunoterapéuticos para cáncer de pulmón son altos, autores sugieren que el uso de biomarcadores y mejores herramientas diagnósticas pueden favorecer a la disminución del impacto económico de estos tratamientos, esto relacionado con la identificación de pacientes potenciales ⁴⁵. En esta misma línea se habla de que la priorización de algunas enfermedades ha hecho que lo anterior no sea posible ⁴⁶. Sin embargo, en el caso de NSCLC, se han realizado varios estudios de coste-efectividad en los que se plantea que recurrir a PD-L1 como biomarcador para elección de quienes deben utilizar la terapia, produciría una reducción de costos significativa. Otras estrategias como el costo compartido (a través de la provisión de dosis iniciales sin cargo) y el riesgo compartido (reembolso según la eficacia) también pueden ser útiles para mejorar el acceso a estas terapias innovadoras como el atezolizumab ⁴⁵.

No se ha establecido la coste-efectividad del tratamiento para esta indicación (SCLC) porque no cuenta todavía con la autorización para comercializarse en países de la región con esta indicación. Además no hay estudios que reflejen costos homogéneos y aspectos relacionados con la práctica clínica ⁴⁷. Sin embargo, la EMA por ejemplo, tiene aprobado el atezolizumab desde setiembre del año 2017 y para esta aprobación, entidades como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Inglaterra tiene acreditado el uso de atezolizumab (TECENTRIQ®) para tratamiento de cáncer de células no pequeñas (NSCLC). Estimados de efectividad para el atezolizumab en comparación con docetaxel y pembrolizumab, están dentro de los rangos que NICE considera aceptables para el uso de los recursos del National Health Service (NHS). Por esta razón (TECENTRIQ®) está avalado por NICE ⁴⁸.

Conclusión:

La eficacia demostrada en el análisis inicial del brazo de atezolizumab del estudio IMpower133, fue confirmado en este análisis actualizado, es importante recalcar el beneficio en sobrevida de este régimen, con una reducción relativa de riesgo de muerte de 30% ($p=0.0069$) en los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo [(mediana de sobrevida de 12.3 meses; 95% intervalo de confianza [CI], 10.8 a 15.9), en comparación con el grupo placebo (mediana 10.3 meses; 95% CI, 9.3 a 11.3)]. La mediana de PFS fue mayor con el grupo de atezolizumab (5.2 meses; 95% CI, 4.4 a 5.6) en comparación con el grupo placebo (4.3 meses; 95% CI, 4.2 a 4.5) con un hazard ratio de 0.77 ($p=0.017$). En cuanto a seguridad se puede decir que a pesar de ser un anticuerpo monoclonal, pocos efectos secundarios adicionales fueron identificados y los efectos presentados no sobrepasan los presentados por la terapia en cuestión. Dado que atezolizumab prolonga sobrevida global, y sobrevida libre de progresión, esto independientemente del nivel de PD-L1, y no representa grandes cambios en la seguridad con respecto a las terapias usuales, esta es la opción más adecuada para los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo.

Referencias:

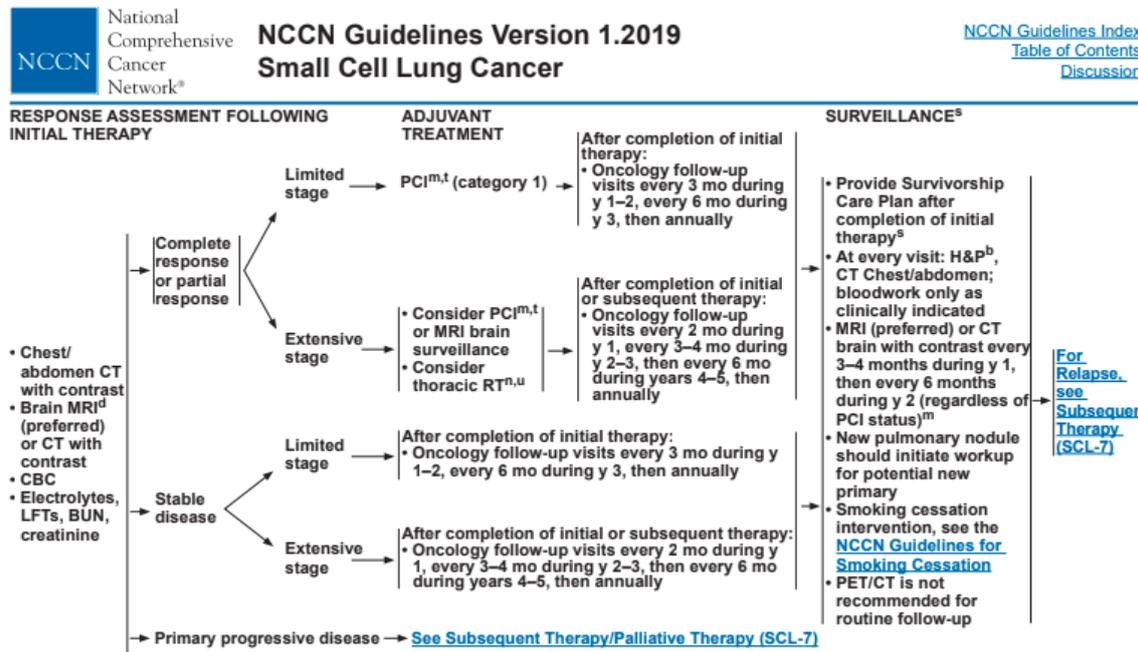
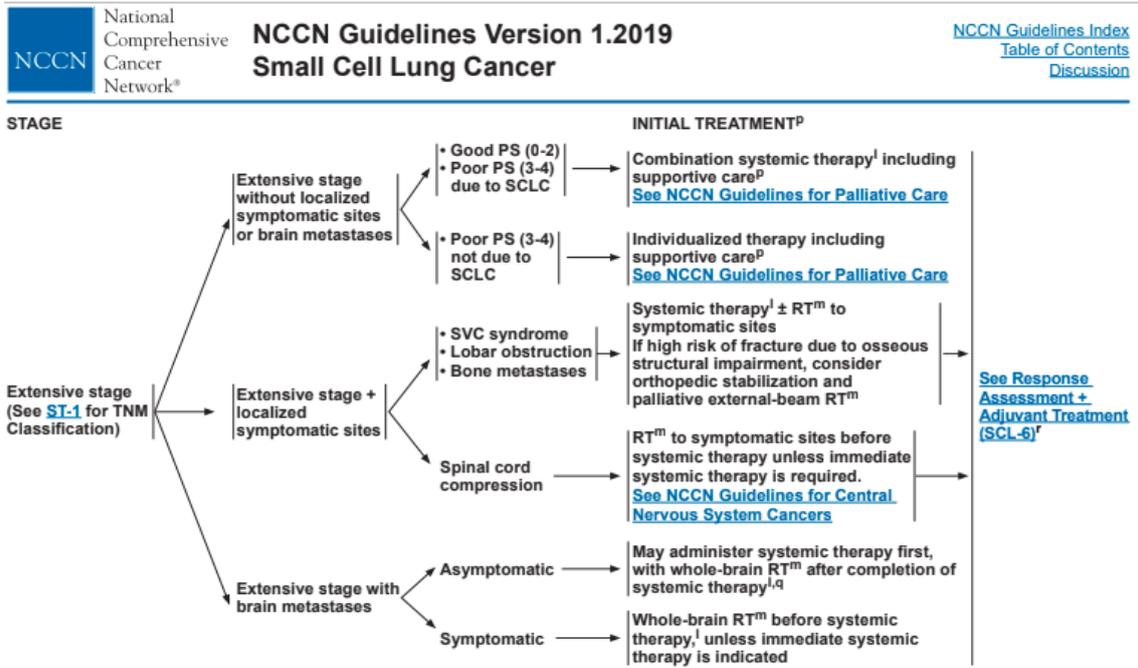
- (1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
- (2) American Cancer Society. Cancer in Latin America and the Caribbean [Internet]. The Cancer Atlas. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <http://canceratlas.cancer.org/the-burden/cancer-in-latin-america-and-caribbean/>
- (3) OPS/OMS | Cáncer en las Américas, Perfiles de país, 2013 [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9010:2013-cancer-americas-country-profiles-2013&Itemid=40084&lang=es
- (4) Ministerio de Salud de Costa Rica. Estadística de Cáncer - Registro Nacional Tumores [Internet]. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>
- (5) Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, Cheney RT, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dobelbower MC. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 Mar 1;14(3):255-64.
- (6) Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Sep;14(9):549–61.
- (7) Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2010 Nov;134(11):1628-38.
- (8) Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*. 2013 Nov;82(2):179–89.
- (9) What Is Non-Small Cell Lung Cancer? [Internet]. American Cancer Society. [cited 2019 Feb 7]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>
- (10) Peters et al. ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ALEX). *N Engl J Med* 2017;377:829-38.
- (11) Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?—a review. *Translational lung cancer research*. 2016 Feb;5(1):26.
- (12) Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2019 Feb 22]; Available from: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.04.4859>
- (13) National Cancer Institute. Scientific Framework for Small Cell Lung Cancer (SCLC). June 2014.[cited 2019 20 feb] Available from: <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/ctac/workgroup/SCLC/SCLC%20Congressional%20R%20response.pdf>

- (14) National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer (Version 1.2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf Accessed 2019 Feb 14.
- (15) Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nature Reviews Cancer*. 2017 Dec;17(12):725–37.
- (16) Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):197–223.
- (17) Miret M, Horváth-Puhó E, Déruaz-Luyet A, Sørensen HT, Ehrenstein V. Potential paraneoplastic syndromes and selected autoimmune conditions in patients with non-small cell lung cancer and small cell lung cancer: A population-based cohort study. *PLoS one*. 2017 Aug 2;12(8):e0181564.
- (18) Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1;24(suppl_6):vi99–105.
- (19) Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, Buhl R. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease?. *Lung cancer*. 2002 Sep 1;37(3):271-6.
- (20) Morabito A, Carrillo G, Daniele G, Piccirillo MC, Montanino A, Costanzo R, et al. Treatment of small cell lung cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014 Sep 1;91(3):257–70.
- (21) Schabath MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA. Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2014 Oct;86(1):14–21.
- (22) Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-1698.
- (23) Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Thoracic Malignancies: A Biomarker-Derived, Multiarm, Multi Histology Phase II Basket Trial [Internet]. [cited 2019 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356709/>
- (24) Veslemes M, Polyzos A, Latsi P, Dimitroulis J, Stamatiadis D, Dardoufas C, Rasidakis A, Katsilambros N, Jordanoglou J. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. *Journal of chemotherapy*. 1998 Jan 1;10(2):136-40.
- (25) Byers LA, Rudin CM. Small Cell Lung Cancer: Where Do We Go From Here? *Cáncer*. 2015 Mar 1;121(5):664–72.
- (26) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1-0.
- (27) Pardoll D. Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention. *In Seminars in oncology* 2015 Aug 1 (Vol. 42, No. 4, pp. 523-538). WB Saunders.

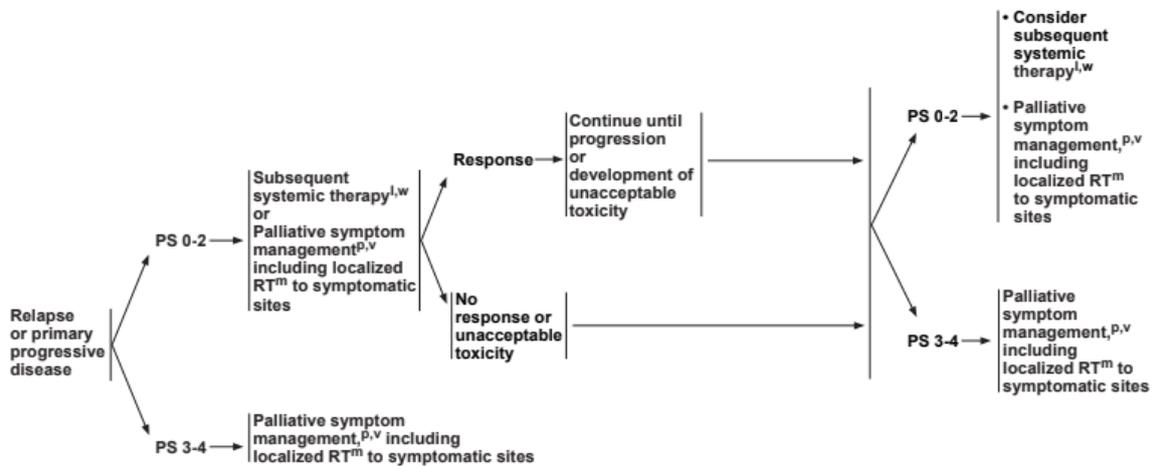
- (28) FDA. Approved Drugs - FDA approves atezolizumab with chemotherapy and bevacizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC [Internet]. FDA.gov. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm627874.htm>
- (29) Tecentriq: EPAR - Product Information [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cited 2019 Feb 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
- (30) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 6;379(23):2220–9.
- (31) Cheema PK, Burkes RL. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2013 Apr;20(2):e150–60.
- (32) Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1642–1649.
- (33) Tang Y, Bycott P, Åkerborg Ö, Jönsson L, Negrier S, Chen C. Interpreting overall survival results when progression-free survival benefits exist in today's oncology landscape: a metastatic renal cell carcinoma case study. *Cancer Manag Res*. 2014 Sep 22;6:365–71.
- (34) Fenchel K, Sellmann L, Dempke WC. Overall survival in non-small cell lung cancer—what is clinically meaningful?. *Translational lung cancer research*. 2016 Feb;5(1):115.
- (35) Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:1277-80
- (36) KOGAN AJ, HAREN M. Translating Cancer Trial Endpoints Into the Language of Managed Care. *Biotechnol Healthc*. 2008;5(1):22–35.
- (37) Pacheco J, Bunn PA. Advancements in small cell lung cancer: the changing landscape following IMPOWER-133. *Clinical lung cancer*. 2019 Jan 2.
- (38) Scott I. Interpreting risks and ratios in therapy trials. *Australian Prescriber*. 2008 Feb 1;31(1):12-6.
- (39) Richard T, Vanhaeverbeek M, Van Meerhaeghe A. [The number needed to treat (NNT)]. *Rev Med Brux*. 2011 Oct;32(5):453–8.
- (40) Pujol J-L, Greillier L, Audigier Valette C, Moro-Sibilot D, Uwer L, Hureauux J, et al. 1664OA randomized non-comparative phase II study of anti-PD-L1 ATEZOLIZUMAB or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: Results from the IFCT-1603 trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Feb 27];29(suppl_8). Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdy298/5142253>
- (41) Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell JC, Ott PA, Taylor MH, Eder JP, et al. Checkmate 032: Nivolumab (N) alone or in combination with ipilimumab (I) for the treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC). *JCO*. 2016 May 20;34(15_suppl):100–100.

- (42) Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119–42.
- (43) The Economist Intelligence Unit, “Cancer Control, Access and Inequality in Latin America”
- (44) Enstone A, Greaney M, Povsic M, Wyn R, Penrod JR, Yuan Y. The Economic Burden of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoecon Open*. 2018 Jun;2(2):125–39.
- (45) Aguiar P, Giglio AD, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, et al. Cost-effectiveness and budget impact of lung cancer immunotherapy in South America: strategies to improve access. *Immunotherapy*. 2018 Aug;10(10):887–97.
- (46) Lopes G, Arrieta O, Bonelli P, Castano R, Sehdev S, Binder L, et al. High-Cost Oncologic Medication Access: Why Is Latin America Falling Behind? Case Study In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Value in Health*. 2015 Nov 1;18(7):A825.
- (47) Enstone A, Panter C, Greaney M, Bennett B, Penrod J, Yuan Y. PCN219 - The Societal and Humanistic Burden of Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Systematic Review of Societal Impact and Health-Related Quality Of Life (HRQOL) Literature. *Value in Health*. 2016 Nov 1;19(7):A748.
- (48) Recommendations | Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy | Guidance | NICE [Internet]. NICE. [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/chapter/1-Recommendations>

Anexos:



PROGRESSIVE DISEASE SUBSEQUENT THERAPY/PALLIATIVE THERAPY



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY*

Systemic therapy as primary or adjuvant therapy:

- Limited stage (maximum of 4–6 cycles):
 - ▶ Cisplatin 75 mg/m² day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3¹
 - ▶ Cisplatin 25 mg/m² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3¹
 - ▶ Cisplatin 60 mg/m² day 1 and etoposide 120 mg/m² days 1, 2, 3²
 - ▶ Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3³
 - ▶ During systemic therapy + RT, cisplatin/etoposide is recommended (category 1).
 - ▶ The use of myeloid growth factors is not recommended during concurrent systemic therapy plus radiotherapy (category 1 for not using GM-CSF).⁴
- Extensive stage (maximum of 4–6 cycles):
 - ▶ Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3 and atezolizumab 1,200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1,200 mg (category 1, preferred)^{5,5}
 - ▶ Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3^{†,6}
 - ▶ Cisplatin 75 mg/m² day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3^{†,7}
 - ▶ Cisplatin 80 mg/m² day 1 and etoposide 80 mg/m² days 1, 2, 3^{†,8}
 - ▶ Cisplatin 25 mg/m² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3^{†,9}
 - ▶ Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50 mg/m² days 1, 8, 15^{†,10}
 - ▶ Cisplatin 60 mg/m² day 1 and irinotecan 60 mg/m² days 1, 8, 15^{†,11}
 - ▶ Cisplatin 30 mg/m² days 1, 8 and irinotecan 65 mg/m² days 1, 8^{†,12}

Subsequent systemic therapy:[‡]

- Clinical trial preferred.
- Relapse ≤6 mo, PS 0-2:
 - ▶ Topotecan PO or IV¹³⁻¹⁵
 - ▶ Irinotecan¹⁶
 - ▶ Paclitaxel^{17,18}
 - ▶ Docetaxel¹⁹
 - ▶ Temozolomide^{20,21}
 - ▶ Nivolumab ± ipilimumab^{22,23}
 - ▶ Pembrolizumab²⁴
 - ▶ Vinorelbine^{25,26}
 - ▶ Oral etoposide^{27,28}
 - ▶ Gemcitabine^{29,30}
 - ▶ Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (CAV)¹²
 - ▶ Bendamustine (category 2B)³¹
- Relapse >6 mo: original regimen^{32,33}
- Consider dose reduction or growth factor support for patients with PS 2

Anexo 2. Uso de Entrectinib como primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas para casos ROS1 positivos.

Descripción:

El presente documento esboza la teoría necesaria para la validación del uso de la terapia *Entrectinib* en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) cuando expresa mutaciones en el gen ROS 1. Para esto se realiza una revisión bibliográfica con las publicaciones de mayor relevancia en el tema, así como los estudios clínicos clave, que respaldan su nueva indicación. Como resultado final, se incluye una evaluación farmacoeconómica.

En ese sentido la búsqueda o revisión se realiza con el objetivo de esclarecer aspectos sobre su efectividad, seguridad y análisis farmacoeconómico para el contexto particular de la enfermedad en virtud de apoyar la toma de una decisión para su inclusión, por parte de pagadores y de proveedores de servicios de salud de los distintos países de la región de Centroamérica y Caribe.

Para cada uno de los aspectos mencionados se plantean las siguientes preguntas:

Efectividad o eficacia comparativa: ¿Ha demostrado la molécula tener una diferencia significativa en cuanto a eficacia y retraso de la aparición del evento definido como primario con, teniendo la molécula con indicación en esta patología y siendo la misma utilizada en la población prevista, con respecto a la terapia definida como estándar y según las guías de tratamiento oficiales para cáncer de pulmón en células pequeñas?

Perfil de seguridad: ¿Tiene la molécula un perfil de seguridad adecuado dadas las características de la patología, y un riesgo menor de aparición de reacciones adversas severas, en relación con la terapia definida como estándar?

Evaluación Farmacoeconómica: ¿Es posible que la molécula sea costo efectiva, desde el punto de vista del pagador así como para los sistemas de salud, en comparación con los gastos directos involucrados?

Metodología:

Se realizó una revisión bibliográfica en distintas bases de datos como PubMed, Cochrane, Clinical trials y Medscape, con el fin de obtener información de relevancia con respecto a la patología de NSCLC y al tratamiento de la misma. Esta búsqueda se realizó en el mes de marzo del año 2019.

Índice de contenidos

<u>Glosario de abreviaturas</u>	3
<u>Cáncer de Pulmón</u>	4
<u>Cáncer de Pulmón en Células No Pequeñas (NSCLC)</u>	5
<u>Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ROS1+</u>	8
<u>Entrectinib en NSCLC ROS1+: Mecanismo de acción y farmacocinética</u>	11
<u>Entrectinib: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis</u>	11
<u>Estudios clínicos de eficacia y seguridad para Entrectinib:</u>	12
Descripción:	
• Cuadro comparativo de los aspectos de los estudios más relevantes.....	12
• Descripción general de los estudios para el análisis integral.....	15
Resultados:	
• Eficacia.....	17
• Perfil de Seguridad.....	18
• Análisis de puntos clave.....	19
<u>Análisis farmacoeconómico</u>	19
<u>Conclusión</u>	20
<u>Referencias</u>	21
<u>Anexos</u>	25

Glosario de Abreviaturas:

AJCC: American Joint Committee on Cancer	OMS: Organización Mundial de la salud
ALK: Quinasa de Linfoma Anaplásico	ORR: Objective Response Rate
ASCO: American Society of Clinical Oncology	OS: Overall Survival
BTD: Breakthrough Therapy Designation	PCI: Prophylactic Cranial Irradiation
DOR: Duration of Response	PCR-RT Reverse transcription polymerase chain reaction
EBUS/EUS: Ultrasonido endobronquial/endoesofágico	PET/CT: Positron Emission Tomography/Computerized Tomography
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	PFS: Progression Free Survival
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico	PRIME: Priority Medicines
FDA: Food and Drug Administration	PS: Performance Status
GDP: Gross Domestic Product	QoL: Quality of Life
HDI: Human Development Index	RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
HR: Hazard Ratio	RP2D: Dosis recomendada para fase II
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer	SCLC: Small Cell Lung Cancer
MYC: MYC Proto-Oncogene	SPP: Survival Post Progression
NCI: National Cancer Institute	TAC: Tomografía Axial Computarizada
NDA: New Drug Application	TKI: Inhibidores de tirosin quinasa
NHS: National Health Society	TMB: Tumor Mutational Burden
NICE: National Intelligence	TTD: Time to Deterioration
NCCN: National Comprehensive Cancer Network	UICC: Unión Internacional para el Control de Cáncer
NGS: Next Generation Sequencing	VALG: Veterans Administration Lung Study Group
NNT: Number Needed to Treat	
NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer	

Cáncer de Pulmón

En la actualidad el cáncer de pulmón es una de las patologías con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Se ha estimado que sólo el 15% de los pacientes totales de cáncer de pulmón están vivos después de 5 años o más de haber sido diagnosticados. Es el cáncer más diagnosticado para ambos sexos combinados y el que produce mayor número de muertes a nivel mundial (18.4% del total de muertes por cáncer). Aproximadamente se reportan 2.1 millones de casos nuevos por año, y 1.8 millones de muertes (1). De ellos, cerca de 80 000 casos nuevos y 70 000 muertes corresponden a la región de Centroamérica y Caribe (2). Las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres se presentan en Norteamérica y Cuba, mientras que las tasas más bajas se registran en el Caribe. En los hombres, las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón se registran en Uruguay, Estados Unidos y Cuba, y las menores en Centroamérica y Bolivia. Para el cáncer de pulmón, la razón de incidencia y mortalidad es cercana a uno en todos los países tanto en hombres como en mujeres, lo que se explica por la alta letalidad de este tipo de cáncer (3). En el caso particular de Costa Rica, el cáncer de pulmón era el octavo cáncer de mayor incidencia en el año 2014. (4)

En cuanto a los factores de riesgo para este tipo de cáncer se encuentran la edad, la exposición a carcinógenos ambientales, la polución del aire, así como los antecedentes familiares, la terapia de irradiación de pecho y el fumado. En general, cerca del 90% de cánceres de pulmón se deben a fumado pasivo o activo (5). Asimismo, existe una clasificación histopatológica dada por OMS en la que se subdividen estos cánceres en dos tipos: cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), el cual corresponde al 85 - 90% de los cánceres de pulmón reportados, y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), que corresponde al 10 - 15% de los casos anteriores. (6) (7)

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que es el que corresponde a la mayoría de cánceres de pulmón puede ser a su vez clasificado según histología en: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células largas y otras variaciones con histologías combinadas. Tiende a ser menos agresivo que el SCLC en cuanto a progresión, y cuenta con mejor pronóstico pues se le atribuye un menor porcentaje de metástasis a la hora de su diagnóstico. Aun así, la supervivencia a 5 años cuando existe metástasis, es de un 5% (7) (8) . Presenta, al igual que otras subclases de cáncer de pulmón un detrimento en la calidad de vida del paciente (QoL, por sus siglas en inglés) (9). Por ejemplo en la dimensión física se podrían mencionar los síntomas inespecíficos como fatiga, pérdida de apetito, tos, dolor de pecho, disnea y sangre en esputo (10). A pesar del pronóstico pobre, se han identificado algunas mutaciones específicas, que junto al estudio de biomarcadores específicos sobreexpresados en procesos tumorales, han permitido el diseño de inmunoterapia dirigida, con el fin de aumentar las opciones de tratamiento y la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad. (10) (11)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

El cáncer de pulmón es la enfermedad líder a nivel mundial para ambos sexos y la segunda causa de muerte en Estados Unidos. Se espera para el año 2019 tener 228,150 casos nuevos (116,440 en hombres y 111,710 en mujeres) de cáncer de pulmón y bronquios, y 142,670 se estima que ocurren muertes (76,650 en hombres y 66,020 en mujeres) debido a la enfermedad. (12). Tomando los valores de Globocan para cáncer de pulmón del año 2018, se pueden atribuir 1.78 millones de casos a NSCLC en ese mismo año. (1)

La investigación en este subtipo de cáncer había estado estancada por aproximadamente 20 años en parte por esfuerzos ineficaces por encontrar una cura por lo que se le había

dado un enfoque mayoritariamente paliativo en cuanto a su manejo. Los primeros tratamientos basados en platinos y terapia de soporte demostraron mejoras pequeñas significativas. En caso de fallo con la primera línea se utilizaban algunas quimioterapias citotóxicas como el docetaxel o el pemetrexed siempre y cuando el *performance status* (PS) del paciente lo permitiera. La adición de drogas antiangiogénicas a las terapias clásicas más adelante, generó mejoras en la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés) de los pacientes, esto con respecto a las terapias clásicas, sin embargo al no ser tan impactantes se siguió buscando mejores opciones. (13)

Para pacientes con NSCLC, tiene implicación clínica saber si el tipo de histología es escamosa o no escamosa más aún cuando se conocía sobre biomarcadores específicos. Los subtipos no escamosos corresponden principalmente a adenocarcinoma y tumores de células grandes. El adenocarcinoma se origina de células secretoras y estructuras glandulares, tiende a crecer lentamente y ocurre más comúnmente en no fumadores. Por su parte, el tumor de células grandes tiende a crecer y esparcirse rápidamente (14). Basándose en esta clasificación, se tomaban decisiones para definir el tratamiento en pacientes con esta patología. Por ejemplo, para un adenocarcinoma pulmonar avanzado sin biomarcadores definidos el pemetrexed había demostrado efectividad aumentada. Otro ejemplo podría ser los problemas de toxicidad del bevacizumab en histologías escamosas. (15) Es importante aclarar que NSCLC puede ser clasificado convencionalmente según el criterio TNM, así definido por la IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) con participación de la UICC (Unión Internacional para el Control de Cáncer) y el AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). El algoritmo para la toma de decisiones con respecto a esta patología ha ido cambiando conforme se incluyó el estudio de biomarcadores específicos y conforme incorporaron nuevas terapias dirigidas al esquema de tratamiento las cuales tienen su impacto en estadíos más avanzados de la enfermedad. (16) (17)

El inicio del uso de terapias dirigidas contra mutaciones específicas cerca del año 2000, permitió que hubiese por fin avances más significativos en cuanto a la sobrevida de los pacientes de esta patología con respecto a las terapias clásicas. En años posteriores se fueron identificando tipos distintos de mutaciones para NSCLC así como para otros cánceres que se empezaron a estudiar con el fin de caracterizarlas. Este estudio de mutaciones en se empezó dirigir a la búsqueda de nuevos agentes contra el cáncer, de esta forma fue que se llegó a los inhibidores de la quinasa. Se empezó a estudiar patrones de mutación oncogénicos en los clásicos subtipos histológicos, esto para tener un poco mejor caracterizados los perfiles. Hasta el 60% de los adenocarcinomas de pulmón y hasta el 50-80% de los subtipos escamosos tienen una mutación oncogénica conocida. Estas mutaciones en receptores o proteínas quinasas pueden estimular una cascada compleja de vías de señalización cruzada, como las vías RAS-RAF-MEK-ERK o MAPK, PI3K-AKT-mTOR o JAK-STAT. En última instancia, estos conducen a un crecimiento incontrolado, la proliferación y la supervivencia (15). Dos de los grupos de mutaciones más estudiados en la última década, y que ocurren sobre biomarcadores son las que tienen que ver con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), así también las que se relacionan con el gen *Echinoderm Microtubule Associated-like Protein-Like 4* (EML4) y el gen linfoma quinasa anaplásico (ALK), los cuales al fusionarse crean el gen EML4/ALK. En Europa, la prevalencia de mutaciones de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón es del 9,5% y la de ALK es del 3,7%. En Asia, las mutaciones del EGFR se encuentran en el 49% y las translocaciones de ALK en el 5,8% de los pacientes con adenocarcinoma. Finalmente, el 17% de los pacientes con adenocarcinoma de EE. UU. Tienen mutaciones de EGFR, mientras que el 8% tiene translocaciones de ALK. Un estudio reciente estableció una frecuencia actualizada de mutaciones de EGFR en pacientes con NSCLC en América Latina de 26%, que es intermedia entre los asiáticos y

los caucásicos [\(18\)](#). No obstante, no se puede recurrir únicamente a características fenotípicas para predecir el tipo de mutación por lo cual es necesario el *testing*. [\(15\)](#)

Para el caso de EGFR se tenían aprobados gefitinib, erlotinib, y afatinib y más recientemente se incluyó al dacomitinib y al osimertinib (preferido en primera línea) . Para el caso de ALK se tenían aprobadas dos drogas; el crizotinib y ceritinib en casos en que no se hubiese comenzado con terapia sistémica y posteriormente se incluyó al brigatinib y al alectinib (preferido en primera línea), y en casos de progresión se recomendó el lorlatinib. Estas drogas han mejorado en la supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) de la subpoblación de pacientes con estas características genéticas esto con respecto a la terapia actual e incluso se utilizan en terapia subsecuente. Para casos de terapia subsecuente por progresión se puede consultar la guía de la NCCN más reciente en la cual se encuentran las recomendaciones pertinentes. Es importante tener presente estos biomarcadores porque se dice que 1/5 aproximadamente de la población total de NSCLC son positivos para estos [\(19\)](#).

Otras de las vías analizadas gracias a estudios genómicos son la vía del CTLA-4 y la vía de PD-L1/2 las cuales participan de la regulación para la respuesta del sistema inmune. Los primeros avances de inmunoterapia en NSCLC justamente tuvieron que ver con estas vías. [\(20\)](#) Las células cancerígenas tienen mecanismos relacionados con la inmunosupresión que permiten la evasión de la respuesta inmune. En este caso además de los inhibidores de tirosin quinasa, se pueden utilizar anticuerpos monoclonales como opción terapéutica. Para el bloqueo de la vía CTLA-4 se tenían aprobados por la FDA el ipilimumab, y nivolumab y pembrolizumab (preferido) para la vía PD-L1/2 [\(17\)](#). Más recientemente las guías de la NCCN incluyen combinaciones de platinos y pembrolizumab para primera línea para casos PD-L1 positivos con adenocarcinoma. Otra posible alternativa incluye al carboplatino, paclitaxel, bevacizumab y atezolizumab. Además, en casos de histología escamosa y PD-L1 positivo se utiliza el pembrolizumab o el pembrolizumab + (carboplatino, cisplatino) + paclitaxel.

Otros de los biomarcadores estudiados para NSCLC, además de los antes mencionados, incluyen a PI3KCA (2%), BRAF (2%), KRAS (29%), HER2 (1%), ROS1 (2%) [\(21\)](#). No obstante, hasta el momento estos biomarcadores contemplan apenas el 50% de las mutaciones en este tipo de cáncer, por lo que es necesario mayor estudio con el fin de caracterizar todo su genoma [\(22\)](#). La utilidad de poder saber qué biomarcadores están presentes según el subtipo de cáncer permite, junto con la determinación histológica primaria, encontrar la mejor terapia para beneficiar al paciente [\(19\)](#). Por ejemplo, en casos de mutaciones en BRAF está recomendado en primera línea el dabrafenib + trametinib y en caso que no sea tolerado, se puede utilizar vemurafenib o dabrafenib. Algunos biomarcadores característicos que también tienen terapias recomendadas incluyen otros receptores como NTRK para el cual se utiliza el larotrectinib. Incluso han sido identificadas algunas alteraciones genéticas que funcionan como biomarcadores también como rearrreglos en RET o variaciones en MET, así también como la carga tumoral (TMB, por sus siglas en inglés). Para estas se han planteado recomendaciones de algunas terapias que podrían ser efectivas [\(12\)](#) . Se han descubierto ciertas resistencias a las terapias para lo cual las estrategias van desde la combinación de terapias con diferentes mecanismos de acción hasta el estudio vía biopsia de la evolución del tratamiento y de los mecanismos de resistencia presentados por los pacientes. [\(23\)](#)

Con respecto al diagnóstico general, se utiliza la tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT, por sus siglas en inglés). Asimismo, se puede utilizar ultrasonido endobronquial/endoesofágico (EBUS/EUS, por sus siglas en inglés), y el TAC de tórax de baja dosis favorecen la determinación de masas tumorales de manera más rápida y efectiva para así lograr una reducción en el tiempo para la

intervención. Existen diagnósticos específicos para detectar diferentes tipos de mutaciones en algunos de los biomarcadores que se han estudiado. Por ejemplo la Hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) es una técnica bastante utilizada para detectar y localizar secuencias específicas de ADN en un cromosoma. Se ha utilizado en ensayos para detectar ALK y ROS1, EGFR entre otros(5) (16). Además la inmunohistoquímica es otro de los métodos utilizados, por su facilidad y porque puede utilizar tejido embebido en parafina. Otro de los métodos utilizados involucra PCR-RT. (24)

Más recientemente, la incorporación de los ensayos multiplex para detectar varios biomarcadores a la vez y la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). Esta secuenciación puede detectar paneles de mutaciones puntuales y rearrreglos genéticos con alta eficiencia y precisión. Además permite la secuenciación paralela de múltiples genes. Las guías de la NCCN para práctica clínica avalan el uso de estos métodos de *molecular profiling* para identificar mutaciones (25) (16). El problema principal que se presenta con estos *tests* es la dificultad para obtener muestras de tejido y por esta razón algunas otras opciones como los tests del plasma sanguíneo que podrían ser útiles en casos como el de pacientes que no clasifican para poder obtener biopsias de ellos, los que tienen tejido insuficiente para las pruebas o incluso pruebas no concluyentes. (26) (19)

El realizar un correcto diagnóstico es necesario para poder adoptar el tratamiento apropiado en el tiempo adecuado, con el fin de que pacientes reciban la terapia que más posiblemente les beneficia. Una vez identificado el estadio se debe proceder según el caso particular. En caso de estadios tempranos (I a IIIb) se debe recurrir a cirugía con el fin de lograr la resección de los nódulos linfáticos afectados. En casos de inoperabilidad generalmente se recurre a radioterapia. Para casos de NSCLC metastásico (IV) se realiza el *testing* histológico. A partir de este *testing* se puede determinar qué terapia es la más adecuada esto según el biomarcador que sea positivo.

La recomendación de las guías para la práctica clínica actual refiere que lo ideal es que después de la consulta del paciente, se haga la recolección de una muestra citológica o biopsia. Esto para poder determinar que existe NSCLC avanzado/metastásico y el tipo de histología que presenta. En caso de ser no escamoso se debe de realizar *testing* molecular adicional. El EGFR/ALK *testing* y el PD-L1 *testing* se suelen realizar primero. En caso de que den negativo se pasa a la fase posterior la cual se realiza cuando las pruebas para EGFR/ALK son negativas y en cuyo caso se procede a analizar ROS1 y rearrreglos en RET. Los resultados deben de ser enviados al oncólogo tratante en virtud de que este tome una decisión basada en los criterios apropiados definidos y los que su práctica clínica le ha enseñado. (27) (28)

Existe tratamiento de primera línea para EGFR+ y para ALK+. En caso de EGFR+ se utiliza erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib y al osimertinib (preferido en primera línea). Para el caso de ALK+ se tiene una primera línea que consta de crizotinib, ceritinib, brigatinib y al alectinib (Recomendado). En caso de que no se tengan pruebas positivas con estos dos biomarcadores antes mencionados, y el NSCLC tenga histología no escamosa, se debe de realizar la prueba para ROS1, y si este resultado es positivo se puede utilizar crizotinib. En caso de BRAF positivo se puede utilizar la antes mencionada combinación de dabrafenib + trametinib. En caso de ser una mutación no identificada al hacer las pruebas, se utiliza quimioterapia y bevacizumab. (16) (17).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1+:

Desde el descubrimiento del biomarcador ROS proto-oncogen 1 (ROS1) en células de un glioblastoma en 2007, se han hecho esfuerzos por determinar su relevancia en distintos

tipos de cáncer. ROS1 es una proteína integral tipo 1 perteneciente a una familia de receptores de tirosin quinasa la cual es codificada por el gen ROS1 que se encuentra en el cromosoma 6. Está presente en distintos tipos de cáncer y es susceptible a rearrreglos intracromosómicos e intercromosómicos, generando así fusiones quiméricas de genes que desarrollan tirosin quinastas con capacidad de transformación oncogénica. Los rearrreglos ocurren en distintos tipos de cáncer además del glioblastoma como lo son el colangiocarcinoma, el cáncer ovárico, el cáncer gástrico, el cáncer colorrectal y el NSCLC (29) (30). Los rearrreglos en ROS1 en NSCLC fueron identificados en 2007. Se reconoce que cerca de un 1% a 2% de los pacientes con esta patología son ROS1+ lo cual corresponde a Aproximadamente 36 500 pacientes alrededor del mundo (29) (28). Ocurre mayormente en mujeres y cuenta con una media de edad de 50 años. Además no se relaciona fuertemente con el fumado.(24)

Hasta ahora distintos tipos de rearrreglos cromosómicos han sido identificados para ROS1. Estos rearrreglos se dan entre el dominio tirosin quinasa y algunas de las siguientes proteínas como CD74, FIG, SDC4, EZR, and SLC34A2. En total han sido identificadas cerca de nueve proteínas con las que se puede dar la fusión. Exceptuando a FIG y EZR, estas están localizadas en cromosomas distintos al que contiene el gen ROS1. El CD74 es el más común incluso en la patología NSCLC. La proteína generada normalmente es considerada de activar distintas vías de señalización relacionadas con diferenciación, proliferación, crecimiento y supervivencia por medio de vías como RAS/RAF/MEK or MAPK, JAK/STAT3 y PI3K/AKT/mTOR. Estas vías se ven afectadas cuando ocurre la fusión. (31). Para el caso de diagnóstico, se considera positivo una muestra de tejido o citología si hay rearrreglos de ROS1 detectables a nivel del ADN u ARN. proteínas de fusión con características ROS1 son consideradas también positivas. (28)

Algunos autores sugieren la posibilidad de patrones metastásicos en pacientes con cáncer de pulmón. Evaluaciones sobre los estadios iniciales han determinado que cerca del 40 al 60% de los pacientes presentan estadios metastásicos. Los sitios más comunes de metástasis encontrados en distintas evaluaciones son pulmón, cerebro, hígado y glándula adrenal. Pese al estudio de algunas variables histológicas y clínicas, aún no se ha podido explicar las diferencias en el potencial metastásico y la subsecuente progresión. Por esto información de las características biológicas es necesaria. Sin embargo, hay algunos estudios que se enfocaron en el análisis de estos patrones y obtuvieron que la probabilidad de tener metástasis confinadas a un solo órgano era alta en pulmones, hueso y cerebro. (32) En esta misma línea se puede mencionar que el órgano más relacionado con metástasis en el caso particular de NSCLC ROS1 positivo, es el cerebro (36% de los casos de metástasis). Esta y otras metástasis en sistema nervioso central son comunes en NSCLC ROS1 positivo, desarrollándose en aproximadamente 30% de los pacientes con adenocarcinomas de estadio avanzado. Además las metástasis reportadas cuando hay progresión se han reportado en un 47% de los pacientes. (33). Con respecto a las metástasis cerebrales, la evaluación pronóstica graduada específica de la enfermedad (GPA, por sus siglas en inglés) ha identificado grupos de pacientes cuyo mediana de sobrevida incluye rangos que van de 3 a 14.8 meses. (33) (34)

Las micrometástasis generadas pueden traspasar la barrera hematoencefálica favoreciendo su entrada al cerebro y el problema es que los métodos de detección sólo pueden captar lesiones una vez que alcanzan un tamaño específico por lo que las micrometástasis pasan algunas veces desapercibidas. (35)

Una vez que se realiza la detección de este biomarcador predictivo se debe seleccionar un tratamiento que tenga actividad sobre este biomarcador. Dentro del diagnóstico se puede mencionar que existen métodos o ensayos en el mercado, que se utilizan pero que no tienen aprobación FDA y EMA. Aún así, la NCCN tiene recomendación sobre el testing de

ROS1 con evidencia nivel 2A. El tratamiento actual para ROS1+ se selecciona dependiendo del estadio de la enfermedad. Si se refiere a los estadios I al III la primera línea es cirugía y en caso de estadio IV se han utilizado quimioterapias (eg. pemetrexed) y terapias dirigidas (Inhibidores de tirosin quinasa; eg. crizotinib y ceritinib), esto según las guías de la NCCN. [\(16\)](#) [\(5\)](#) Dentro de estas terapias dirigidas se encuentra el crizotinib que mostró actividad en NSCLC ROS1+ en ensayos in vitro y estudios con pacientes sin mostrar toxicidades importantes. Un estudio sobre tratamientos para ROS1 positivo arrojó datos sobre terapia basada en pemetrexed y en inhibidores de tirosin quinasa. Para pacientes con pemetrexed se observó un tasa de respuesta global y supervivencia libre de progresión menor que con la terapia con inhibidores de tirosin quinasa (TKIs, por sus siglas en inglés). Sin embargo, las metástasis cerebrales se observaron mayormente con el tratamiento con TKIs [\(36\)](#). El crizotinib aprobado por la FDA y EMA, y el ceritinib recomendado por la NCCN, han mostrado mejor tasa de respuesta global y de supervivencia libre de progresión, esto con respecto a los estándares previos. [\(37\)](#) [\(38\)](#)

A pesar de que el crizotinib puede penetrar la barrera hematoencefálica se ha demostrado que el crizotinib es sustrato de P-gp por lo que es activamente transportado fuera del cerebro. [\(39\)](#) Por esta razón es que el medicamento no tiene la eficacia requerida en sistema nervioso central. Pacientes con NSCLC ROS1 positivo tienden a recaer un año después de iniciada la terapia con crizotinib. Las metástasis cerebrales son comunes en pacientes con estadio IV de NSCLC ROS1 positivo. El sistema nervioso central es un sitio común para ROS1 positivos que están utilizando crizotinib. Además, se ha visto que las malignidades cerebrales primarias tienden a presentar cierta resistencia a las quimioterapias [\(33\)](#). De esta aseveración y del hecho de que las terapias actuales no son tan efectivas en cuanto a disminuir la metástasis surge la necesidad de una nueva terapia en primera línea y en estadio refractario. (ver anexos)

El crizotinib sometido a aprobación mediante el estudio PROFILE con el cual se obtuvo datos como una tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) de 66% y un mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS, por sus siglas en inglés) de 19.2 meses.[\(37\)](#)

Entrectinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1+: Mecanismo de acción y farmacocinética.

Entrectinib es un potente y selectivo inhibidor oral de distintos dominios tirosin quinasa de proteínas pertenecientes a la familia TRK (TRKA, TRKB and TRKC). Es además inhibidor del proto-oncogen tirosin proteína quinasa (ROS1) y la quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Tiene la característica de ser activo en sistema nervioso central. Se cree que su mecanismo de acción es la inhibición de la cascada de señalización mediada por MAPK – PI3K/AKT y que está relacionada con el crecimiento celular, la proliferación celular, la fosforilación otros receptores y la apoptosis. Fue diseñado para poder cruzar barrera hematoencefálica y demostrar actividad clínica en tumores primarios y en metástasis secundarias ocurridas en el sistema nervioso central. [\(19\)](#) [\(40\)](#)

Todos los protocolos de uso actuales utilizan como régimen de toma el entrectinib 30 minutos después de las comidas. Esto porque los resultados de algunos estudios sobre farmacocinética refieren que las concentraciones máximas se al. Entrectinib se une a proteínas un 99,5%. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Tiene farmacocinética lineal. La vida media terminal media fue de ~ 20 horas en el estado alimentado, que apoya la dosificación una vez al día. Entrectinib es principalmente metabolizado por CYP3A4 con una contribución menor de CYP2C9 y CYP1C19. [\(25\)](#)

Entrectinib: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis.

Actualmente el entrectinib cuenta con un *priority review* por parte de la FDA para dos indicaciones. Un *priority review* esencialmente lo que hace es agilizar el proceso por el que una droga es evaluada por la FDA. De esta forma el proceso se reduce a aproximadamente 6 meses y es dado a drogas que son prometedoras según los ensayos clínicos y/o que responden a una necesidad no cubierta. (41)

La decisión de la agencia incluye el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos con tumores avanzados localmente o metastásicos que sean positivos para una fusión del receptor de quinasa de tropomiosina neurotrófica (NTRK, por sus siglas en inglés), cuyas terapias iniciales han fallado o no existe terapia estándar aceptable. El otro caso incluye el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1+. Además, para Entrectinib también fue concedida una *Breakthrough Therapy Designation* (BTD) por la FDA; una *Priority Medicines* (PRIME) *designation* dada por la EMA y una *Sakigake designation* por las autoridades japonesas de salud para el tratamiento de NTRK+s. (42)

La aplicación para nueva droga presentada por la compañía Roche Servicios S.A (NDA, por sus siglas en inglés) fue aceptada por la FDA en febrero 2019. Estas aplicaciones están basadas en los resultados del análisis integrado del estudio fase II STARTRK-2, el estudio fase I STARTRK-1 y el estudio fase I ALKA-372-001, y la data del ensayo de fase I/Ib STARTRK-NG. Se espera que para agosto obtenga su aprobación.

Vía de administración y dosis: El entrectinib está formulado como una droga oral contra cánceres como el de pulmón, cuya dosis definida por el estudio fase II STARTRK-2 es de 600 mg/m² diarios.(43)

Presentación y Precio: Pendiente

Estudios clínicos para entrectinib:

Los estudios clínicos relevantes se mencionan a continuación:

Tabla I. Estudios realizados para entrectinib hasta la fecha (25).

Nombre del estudio	Diseño del estudio	Objetivos del estudio	Tipo de población meta
RXDX-101-02 (STARTRK-2)(43)*	Fase II, multicéntrico, open-label, y estudio basket con registro permitido globalmente. Actualmente sigue reclutando. Régimen de toma: Entrectinib 600	<u>Objetivos primarios:</u> Tasa de respuesta objetiva (ORR). <u>Objetivos secundarios:</u> Duración de la respuesta (DOR). Tiempo de respuesta. Tasa de beneficio clínico. Respuesta de tumores intracraneal. Sobrevida libre de progresión en CNS.	Adultos con tumores metastásicos/avanzados que presenten fusiones de genes que incluyan NTRK1/2/3, ROS1 o ALK. (El brazo de ALK

	mg QD por 28 días.	Sobrevida libre de progresión (PFS). Sobrevida global (OS).	
ALKA-372-001 (44)	<p>Primer estudio en humanos, Fase I, multicéntrico, open-label, estudio dosis ascendente (con escalación de dosis).</p> <p>Régimen de toma: 100–1,800 mg/m² En tres distintos esquemas para evaluar la toma con o sin alimentos entre otros aspectos.</p>	<p>Toxicidad limitante de dosis (DLT, por sus siglas en inglés) Dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) Dosis recomendada para la fase II (RP2D, por sus siglas en inglés)</p> <p>Tasa de respuesta global (ORR) en expansión de dosis</p> <p><u>Objetivos secundarios:</u></p> <p>Concentraciones plasmáticas de Entrectinib</p> <p>Control de la enfermedad</p> <p>Duración de la respuesta (DOR).</p> <p>Sobrevida global (OS).</p> <p>Sobrevida libre de progresión (PFS).</p>	Adultos con tumores metastásicos/avanzados, incluidos pacientes con alteraciones moleculares como en TRK A,B,C o ROS1.
RXDX-101-01 (STARTRK-1) (45)	<p>Fase I, multicéntrico, open-label, estudio dosis ascendente (con escalación de dosis) Regimen de toma: 100–1,800 mg/m² Con alimentos, dosis continua diaria por 28 días.</p>	<p><u>Objetivos primarios:</u></p> <p>Toxicidad limitante de dosis (DLT, por sus siglas en inglés) Dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) Dosis recomendada para la fase II (RP2D, por sus siglas en inglés)</p> <p>Tasa de respuesta global (ORR) en expansión de dosis</p>	Adultos con tumores sólidos, con alteraciones moleculares. NTRK1/2/3 o ROS1

		<p><u>Objetivos secundarios:</u></p> <p>Concentraciones plasmáticas de Entrectinib</p> <p>Control de la enfermedad</p> <p>Duración de la respuesta (DOR).</p> <p>Sobrevida global (OS).</p> <p>Sobrevida libre de progresión (PFS).</p>	
RXDX-101-03 (STARTRK-NG (46))*	<p>Fase I/Ib, pediátrico, open-label, escalación de dosis y estudio de expansión.</p> <p>Regimen de toma: 250 mg/m2 Con alimentos, dosis continua diaria por 28 días.</p>	<p><u>Objetivos primarios:</u> Dosis máxima tolerada (MTD). Dosis recomendada para fase 2 (RP2D).</p> <p><u>Objetivos secundarios:</u> Seguridad y Tolerabilidad - RAMs, ECG y laboratorios. Concentración plasmática máxima (Cmax). Tiempo para Cmax (Tmax). Vida media terminal (t_{1/2}). Área bajo la curva concentración/tiempo. Tasa de respuesta objetiva (ORR). Sobrevida libre de progresión (PFS). Muerte por causa específica (C_{ss}, por sus siglas en inglés).</p>	<p>Niños y adolescentes (2–22 años) con tumores sólidos recurrentes/refractarios y tumores cerebrales primarios.</p> <p>Parte B y D del estudio permiten participación de pacientes con cáncer que tengan fusiones de genes como NTRK 1/2/3 o ROS1</p>
B-FAST (47) *	Fase II/III, global, multicéntrico, open-label, con diagnóstico por	<p><u>Objetivos primarios:</u></p> <p>Cohorte D (brazo de entrectinib): Porcentaje de participantes con</p>	<p>Adultos con tumores que no han utilizado crizotinib y que tienen fusión de genes para ROS1</p>

	NGS, estudio basket. Régimen de toma: 600 mg de entrectinib oral QD hasta progresión, toxicidad inaceptable, retiro del estudio o muerte.	respuesta objetiva confirmada.	
--	--	--------------------------------	--

*Actualmente reclutando pacientes.

Descripción general de los estudios:

El estudio principal con el cual entrectinib está siendo registrado es el STARTRK-2, el cual es un estudio fase II. Al ser un estudio tipo basket, cuenta con 9 distintos brazos clasificados así según el biomarcador mutado presente (pudiendo ser TRK+, ROS1+, ALK+) y el tipo de tumor en los pacientes. Dentro de las patologías toma en cuenta están, cáncer de mama, cáncer colorrectal, neoplasmas de cabeza y cuello, Linfoma anaplásico de células grandes, colangiocarcinoma, melanoma, tumores neuroendocrinos, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, tumores cerebrales, carcinoma de células renales, sarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de pulmón de células no pequeñas y otros tumores sólidos. Este estudio actualmente sigue reclutando pacientes. [\(43\)](#)

Los resultados este estudio se analizan en conjunto con otros dos estudios basket fase I, el STARTRK-1 y el ALKA-372-001. También se incluyen en el análisis los resultados del estudio fase I/Ib STARTRK-NG. Es importante mencionar que de los estudios de la Tabla 1 el único que se encuentra con operaciones en Costa Rica es el B-Fast. Este estudio ha incluido pacientes con NSCLC con determinadas mutaciones somáticas oncogénicas o TMB positivo, características identificadas por dos muestras de sangre conteniendo el ADN del tumor, analizadas mediante NGS. Es el primer estudio que incluye esta forma de testing. [\(47\)](#)

Con respecto al análisis concerniente al STARTRK-2, STARTRK-1 y el ALKA-372-001, se han incluido cerca de 300 personas en el análisis (el 90% de los casos corresponden a NSCLC), pertenecientes a 15 países distintos y de 150 distintos sitios clínicos. El estudio actualmente y según el último corte, contempla la información de 53 personas con rearrreglos en ROS1 y 54 personas con tumores sólidos de carácter local o metastásico que son NTRK positivos. [\(25\)](#) [\(43\)](#)

La actividad clínica del entrectinib ha sido evaluada con los cuatro estudios mencionados anteriormente, los cuales siguen activos. Los resultados combinados de los 2 estudios de fase temprana (ALKA-372-001 and STARTRK-1) que incluyó un total de 119 pacientes fueron reportados en 2017. 30 pacientes cuyos tumores mostraran algún tipo de mutación de interés (TRKA/B/C, ROS1, ALK), que no hubiesen utilizado inhibidores de tirosin quinasas, y mostraran niveles de exposición terapéutica consistentes con 600 mg de entrectinib diarios fueron elegidos para la fase II. Los resultados fueron presentados en la

décimo octava Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón de la *International Association for the Study of Lung Cancer*. (48)

Población:

Se realizó una caracterización de pacientes en distintas variables como sexo, edad, raza, género, PS según ECOG, nivel de fumado, histología, terapia sistémica previa, metástasis en sistema nervioso central. Para el caso particular de la subpoblación ROS1 positiva se tienen los siguientes datos dado el corte del 2017:

Tabla II. Características básicas de la población con características ROS1 positivas y participante de los estudios ALKA-372-001, STARTRK-1 y STARTRK-2.(48)

Características básicas		Total (N=32)
Edad	Mediana (rango)	52 (27–71)
Género	Mujeres/hombres , %	72/28
Raza	Asiáticos/ no Asiáticos , %	38/62
ECOG (<i>performance status</i>)	0- 1,2 ,%	91/9
Nivel de fumado, n (%)	Nunca fumador Ex fumador Actual fumador	23 (72) 8 (25) 1 (3)
Histología	Adenocarcinoma	29 (91)
Terapia sistémica previa	0–2/≥3 terapias previas, % •Quimioterapia •Terapia dirigida •Inmunoterapia	50/50 27 (84) 7 (22) 1 (3)
Metástasis encontradas en sistema nervioso central	-	11 (34)

Resultado del *Pooled Analysis* de los estudios más relevantes para entrectinib

	ALKA-372-001 y STARTRK-1. ORR (%)/PFS (meses)/OS (meses)	ALKA-372-001, STARTRK-1 y STARTRK-2. ORR (%)/PFS (meses)/OS (meses)
Pacientes con tumores sólidos con fusiones en NTRK	4/4 (100%)/no alcanzado/ no alcanzado	Pendiente

Pacientes con tumores sólidos con fusiones en ROS1	12/14 (86%)/19/no alcanzado	Pendiente
Pacientes con cáncer de pulmón con fusiones en ROS1 (Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón 2017)	NA	25/32 (78%)/29.6/NA
Pacientes con tumores sólidos con fusiones en ROS1	NA	Pendiente
Pacientes con alteraciones genómicas diferentes a alteraciones por fusión de genes	4/7 (57%)/8.3/no alcanzado	Pendiente
	1/59 (1.6%)/NA/NA	

NA= no aplica ; NTRK=Receptores neutróficos de tirosin quinasa ; ROS1= ROS proto-oncogen 1

Eficacia:

El análisis se realiza para los subgrupos divididos según los biomarcadores estudiados, sin embargo los resultados de mayor relevancia para esta solicitud son los que involucran rearrreglos en ROS1. El corte de la data es de finales del 2017. En el subgrupo NTRK todos los pacientes con varios tipos de tumor y tipos de fusión se beneficiaron con entrectinib. De la mano con esto se mostró una mejoría clínica y regresión de una metástasis en sistema nervioso central para uno de los pacientes al utilizar la terapia por 1 mes. El tratamiento con el entrectinib además reflejó una respuesta objetiva del 86% de los pacientes evaluables (12/14) en el subgrupo ROS1. Dos de estos pacientes mostraron una respuesta completa. 11 pacientes de los que respondieron padecían de cáncer de pulmón y 3 de melanoma. Para setiembre del 2017, 32 pacientes de cáncer de pulmón ROS1 positivo, que no tuvieron exposición a otras terapias fueron incluidos en los estudios STARTRK-2, STARTRK-1, y ALKA-372-001. Las respuestas se observaron en 25 pacientes y esto se refleja en un ORR de 78% evaluado por el investigador utilizando RECIST v1.1 y de 68% en el caso de la evaluación por BICR (*blinded independent central review*). La mediana de duración de la respuesta fue de 28.6 meses (95% CI 6.8-38.4) y la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 29.6 meses (95% CI: 7.7–36.6). Entrectinib demostró gran actividad en sistema nervioso central pacientes ROS1 positivos con enfermedad en sistema nervioso central, observable en una respuesta intracraneal en 5 de los 6 pacientes tratados y mostrando un ORR de 83.3% (95% CI, 35.9%-99.6%) (25).

En los casos de ALK positivos, 57% de los pacientes experimentaron una respuesta. La actividad del entrectinib contra los rearrreglos en ALK, ROS1, NTRK mostró respuestas robustas y rápidas que se observaron con los 2 primeros ciclos de tratamiento. Con una mediana de duración del seguimiento de 15 meses, la mediana de sobrevida libre de progresión (mPFS) no ha sido alcanzada para pacientes con rearrreglos en NTRK1/2/3, pero fue de 19.0 y 8.3 meses en pacientes con rearrreglos en ROS1 o ALK respectivamente. La mediana de sobrevida global aún no ha sido alcanzada en todos los pacientes evaluables. La actividad anti tumoral intracraneal del entrectinib para todos los subgrupos

fue observada en 5 a 8 pacientes evaluables, conocidos por tener distintos biomarcadores dar positivos (63%) conocidos por presentar enfermedad metastásica en cerebro.

La excelente respuesta observada en pacientes con los 5 tipos de fusión genética no fue observada en los 59 pacientes cuyos tumores presentaron alteraciones genómicas (no eventos de fusión). Únicamente en 1 de los 59 pacientes se vio respuesta. Esta respuesta generó que se le diera a entrectinib una *orphan drug designation* y una *rare pediatric disease designation* para neuroblastoma. Así también no se observó respuesta en pacientes que habían recibido inhibidores de ROS1 o ALK antes de utilizar terapia con entrectinib.

NNT: Pendiente

Perfil de seguridad:

El entrectinib mostró ser seguro y bien tolerado como un de monoterapia. Su perfil de toxicidad fue definido a partir de los estudios fase I ALKA-372-001 y STARTRK-1. Los eventos adversos fueron clasificados de acuerdo con el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03*. No fueron reportados eventos adversos grado 5 en ninguno de los estudios. Solo se presentó un evento grado 4 correspondiente una miocarditis eosinofílica en el estudio STARTRK-1. Los eventos más comunes incluyen Fatiga / astenia (46%), disgeusia (42%), parestesia (29%), náuseas (28%), mialgias (23%), diarrea (19%), vómitos (17%), artralgia (16%), mareos (16%), estreñimiento (12%), y ganancia de peso (10%). Un perfil similar fue descrito en un análisis de 203 pacientes tratados con la dosis recomendada para fase dos (RP2D) en los tres estudios. La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1-2 y reversible. En esos 203 pacientes el tratamiento de estos eventos adversos involucró interrupción de la dosis en 32% de los pacientes, reducción en el 19% de los pacientes, y discontinuación permanente del tratamiento del estudio en el 3% de los pacientes. No hubo evidencia de toxicidad acumulada, prolongación del intervalo QTc o toxicidad hepática. En la siguiente tabla se muestran los resultados del análisis combinado de los estudios fase I y II relacionados. (25)

Table 2 Entrectinib safety summary

	Most common treatment-related adverse events	Patients treated at the RP2D (N=203)	
		All grades (%)	Grade 3 (%)
On-target AEs potentially mediated by TRK inhibition	Dysgeusia	78 (38)	1 (0.5)
	Dizziness	46 (23)	1 (0.5)
	Weight increased	39 (19)	10 (5)
Other AEs	Paresthesia	32 (16)	–
	Fatigue	59 (29)	6 (3)
	Constipation	47 (23)	1 (0.5)
	Diarrhea	35 (17)	1 (0.5)
	Nausea	33 (16)	–
	Myalgia	27 (13)	1 (0.5)
	Peripheral edema	25 (12)	–
	Anemia	23 (11)	9 (4)
	Blood creatinine increased	22 (11)	1 (0.5)
	Vomiting	22 (11)	–
Arthralgia	21 (10)	1 (0.5)	

Note: Data from Drilon et al² and Myung-Ju Ahn et al.²⁵

Abbreviations: AEs, adverse events; RP2D, recommended Phase II dose; TRK, tropomyosin-related kinase.

Existe una ganancia de peso con el entrectinib que se asocia al mecanismo de acción del mismo. Los pacientes sin embargo, no han reportado esto como un punto negativo sino que ven el aumento de apetito como un beneficio.

Análisis de los puntos clave:

El tipo de análisis realizado para los estudios tomando datos perfil de eficacia y seguridad, es llamado comúnmente *pooled analysis*, puede utilizarse en casos en que se quiere obtener información sobre cuál podría ser la tasa de respuesta para medicamentos altamente plausibles, dirigidos por biomarcadores y agnósticos tisulares. También en casos en los que se es capaz de responder si los pacientes inscritos tienen una proporción igual a la incidencia de sus tipos de tumores o provienen de tumores más raros de manera desproporcionada, lo cual ocurre en el caso los estudios analizados (49). Asimismo, la evaluación de los resultados se realiza utilizando el *blinded independent central review* (BICR) así como el realizado por el investigador lo cual puede darle mayor robustez al análisis mismo y es una práctica que se recomienda al realizar estudios clínicos. (50)

El entrectinib es un potente inhibidor oral de TRK, ROS1 y ALK (tirosin quinazas) cuya dosis está definida según los estudios fase I fue 600mg/m². Es CNS-activo y puede tener efecto en la reducción de metástasis primarias en cerebro. Es seguro y potente en tumores sólidos avanzados con reordenamientos en NTRK1/2/3, ROS1, o ALK. En cuanto a eficacia y para pacientes ROS1 positivos, mostró un ORR (BICR) de 69%, una mediana de duración de respuesta (DOR) de 29 meses, y una mediana de sobrevida libre de progresión de (mPFS) de 30 meses esto evaluado mediante *blinded independent central review*. (corte de datos de finales del 2017). Además entrectinib mostró una tasa de respuesta en sistema nervioso central de 83% lo cual favorece al entrectinib si se compara con terapias como el crizotinib (terapia estándar) y el pemetrexed, los cuales tienen una respuesta más limitada. El entrectinib es bien tolerado y es comparable favorablemente en seguridad con el tratamiento estándar (SoC, según sus siglas en inglés) el cual es crizotinib.

Estudios sobre crizotinib (PROFILE1001, METROS y CAMARO1) definieron que su dosis es de 250mg dos veces al día, y que tiene algunos efectos secundarios con los que el entrectinib no cuenta como discapacidad visual y neutropenia. Además, mostraron datos como un menor ORR en crizotinib (66% vs 69% para entrectinib), mDOR (17.6 meses vs 28.6 meses para entrectinib) y menor mPFS (19.2 meses vs 29.6 meses para entrectinib) lo convierten en una mejor opción. Incluso frente a algunas terapias emergentes como el lorlatinib y el ceritinib el entrectinib sigue siendo superior.

Con respecto al pemetrexed, se han realizado varios estudios que no demuestran mayor efectividad que con él entrectinib, en el 2018 se realizó un estudio utilizando RT-PCR para el diagnóstico del rearrreglo de ROS1 los resultados mostraron un ORR de 40% y un mPFS de 7.0 meses.

Análisis Farmacoeconómico:

Actualmente el entrectinib se encuentra en proceso recibir la evaluación de la eficacia clínica y costo-efectiva por parte del National Institute for Health and Care Excellence con el fin de dar autorización de comercialización para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con fusión ROS1 positiva en estadio localizado avanzado o metastásico. De la mano con este, está otro proyecto actual el cual consiste en evaluar la

terapia de entrectinib pero como inhibidor del biomarcador NTRK. Este segundo reporte se espera para el 2020. Ambos proyectos tienen como objetivo evaluar contra las terapias existentes en el mercado como el pemetrexed y en su análisis plantean incluir los costos relacionados con su diagnóstico. Aun así, análisis farmacoeconómicos posteriores son necesarios poder evaluar de la mejor forma la inclusión de esta terapia.(51) (52)

Conclusiones:

El entrectinib es un potente inhibidor oral de TRK, ROS1 y ALK (tirocin quinazinas) cuya dosis está definida según los estudios fase I fue 600mg/m². Es activo en sistema nervioso central y puede tener efecto en la reducción de metástasis primarias en cerebro. Es seguro y potente en tumores sólidos avanzados con reordenamientos en NTRK1/2/3, ROS1, o ALK. Su efectividad y seguridad se pueden demostrar con los estudios que actualmente siguen activos. Dado que el entrectinib aumenta el ORR (25 pacientes con ORR de 78% evaluado por investigador y 68% evaluado por un revisión externa), la mediana de duración de la respuesta [28.6 meses (95% CI 6.8-38.4)], la mediana de supervivencia libre de progresión [29.6 meses (95% CI: 7.7–36.6)] y la actividad en sistema nervioso central en pacientes ROS1+ [83.3% (95% CI, 35.9%-99.6%)], entrectinib se considera efectivo clínicamente hablando. El entrectinib además ser seguro y bien tolerado en monoterapia. Su perfil de toxicidad fue definido a partir de los estudios fase I ALKA-372-001 y STARTRK-1. Se plantea a través de lo anterior a entrectinib como una mejor opción para terapia de NSCLC ROS1+ con respecto a las terapias estándar aprobadas actualmente.

Referencias:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. noviembre de 2018;68(6):394–424.
2. American Cancer Society. Cancer in Latin America and the Caribbean [Internet]. The Cancer Atlas. 2019 [citado el 27 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://canceratlas.cancer.org/the-burden/cancer-in-latin-america-and-caribbean/>
3. OPS/OMS. OPS/OMS | Cancer en las Américas, Perfiles de país, 2013 [Internet]. 2019 [citado el 27 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9010:2013-cancer-americas-country-profiles-2013&Itemid=40084&lang=es
4. Ministerio de Salud de Costa Rica. Estadística de Cáncer - Registro Nacional Tumores [Internet]. 2019 [citado el 27 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>
5. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2018;16(7):807–21.
6. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. septiembre de 2017;14(9):549–61.
7. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. noviembre de 2010;134(11):1628–38.
8. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer Amst Neth*. noviembre de 2013;82(2):179–89.
9. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *OncoTargets Ther*. 2016;9:1023–8.

10. What Is Non-Small Cell Lung Cancer? [Internet]. American Cancer Society. 2019 [citado el 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>
11. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* el 31 de agosto de 2017;377(9):829–38.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2019. National Comprehensive Cancer Network website. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Published January 18, 2019. Accessed February 13, 2019 [Internet]. NCCN; 2019 [citado el 15 de marzo de 2019]. Disponible en: nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
13. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;995:97-125.
14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* el 1 de septiembre de 2015;10(9):1243–60.
15. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* febrero de 2015;4(1):36–54.
16. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2017;15(4):504–35.
17. Doroshow DB, Herbst RS. Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in 2018. *JAMA Oncol.* el 1 de abril de 2018;4(4):569–70.
18. Tfayli A, Rafei H, Mina A, Khalil M, Fakhreddin N, Mahfouz R, et al. Prevalence of EGFR and ALK Mutations in Lung Adenocarcinomas in the Levant Area - a Prospective Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2017;18(1):107–14.
19. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(11):1493–500.
20. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* el 1 de octubre de 2018;52:103–9.
21. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers* [Internet]. el 27 de julio de 2018 [citado el 8 de abril de 2019];10(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116004/>
22. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet.* el 2 de abril de 2016;387(10026):1415–26.
23. Schrank Z, Chhabra G, Lin L, Iderzorig T, Osude C, Khan N, et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. *Cancers* [Internet]. el 4 de julio de 2018 [citado el 22 de abril de 2019];10(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071023/>
24. Tsao, MS and Hirsch, FR and Yatabe, Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer | International Association for the Study of Lung Cancer [Internet]. 2019 [citado el 20 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-alk-and-ros1-testing-lung-cancer>
25. Liu D, Offin M, Harnicar S, Li BT, Drilon A. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag.* el 20 de julio de 2018;14:1247–52.

26. Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* el 20 de febrero de 2014;32(6):579–86.
27. Bubendorf L, Büttner R, Al-Dayel F, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch Int J Pathol.* noviembre de 2016;469(5):489–503.
28. Rossi G, Jocolle G, Conti A, Tiseo M, Zito Marino F, Donati G, et al. Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives. *Lung Cancer Targets Ther.* el 7 de julio de 2017;8:45–55.
29. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *The Oncologist.* 2013;18(7):865–75.
30. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* diciembre de 1987;84(24):9270–4.
31. Warth A, Muley T, Dienemann H, Goeppert B, Stenzinger A, Schnabel PA, et al. ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology.* 2014;65(2):187–94.
32. OIKAWA A, TAKAHASHI H, ISHIKAWA H, KURISHIMA K, KAGOHASHI K, SATOH H. Application of conditional probability analysis to distant metastases from lung cancer. *Oncol Lett.* marzo de 2012;3(3):629–34.
33. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol.* el 1 de noviembre de 2018;13(11):1717–26.
34. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* el 10 de enero de 2016;34(2):123–9.
35. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* septiembre de 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
36. Park S, Ahn B-C, Lim SW, Sun J-M, Kim HR, Hong MH, et al. Characteristics and Outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* septiembre de 2018;13(9):1373–82.
37. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* el 20 de noviembre de 2014;371(21):1963–71.
38. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* el 10 de agosto de 2017;35(23):2613–8.
39. Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* el 15 de marzo de 2007;13(6):1663–74.
40. Cook PJ, Thomas R, Kannan R, de Leon ES, Drilon A, Rosenblum MK, et al. Somatic chromosomal engineering identifies BCAN-NTRK1 as a potent glioma driver and therapeutic target. *Nat Commun.* el 11 de julio de 2017;8:15987.
41. Roche's Cancer NDA Entrectinib Gets Priority Review [Internet]. [citado el 9 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.fdanews.com/articles/190354-roches-cancer-nda-entrectinib-gets-priority-review>
42. Roche. Media Release- FDA grants Priority Review to Roche's personalised medicine entrectinib. el 19 de febrero de 2019; Disponible en: https://www.roche.com/dam/jcr:5d6dd806-e59c-4b4e-af42-02708cc5df70/en/20190219-MR-Entrectinib-FDA-Acceptance_EN.pdf

43. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 26 de abril de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267>
44. De Braud FG, Nigam M, Damian S, Bardazza B, Martinetti A, Pelosi G, et al. Alka-372-001: First-in-human, phase I study of entrectinib – an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor – in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. *J Clin Oncol.* el 20 de mayo de 2015;33(15_suppl):2517–2517.
45. Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 26 de abril de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810>
46. Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With No Curative First-Line Treatment Option, Recurrent or Refractory Solid Tumors And Primary Cns Tumors, With or Without Trk, Ros1, or Alk Fusions - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 26 de abril de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401>
47. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 26 de abril de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552>
48. Doebele R, Ahn M, Siena S, Drilon A, Krebs M, Lin C, et al. OA02.01 Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* el 1 de octubre de 2018;13(10):S321–2.
49. Hazim A, Prasad V. A pooled analysis of published, basket trials in cancer medicine. *Eur J Cancer.* el 1 de septiembre de 2018;101:244–50.
50. Stone A, GebSKI V, Davidson R, Bloomfield R, Bartlett JW, Sabin A. Exaggeration of PFS by blinded, independent, central review (BICR). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* el 1 de febrero de 2019;30(2):332–8.
51. Project information | Entrectinib for treating ROS1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID1541] | Guidance | NICE [Internet]. [citado el 29 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10415>
52. Project information | Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours ID1512 | Guidance | NICE [Internet]. [citado el 29 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10414>

Anexos:

Referirse a la guía para práctica clínica de la NCCN en cuanto a NSCLC

Anexo 3. Uso de atezolizumab como primera línea para el tratamiento de cáncer de mamá triple negativo (PR/ER-, HER-)

Descripción:

El presente documento esboza la teoría necesaria para la validación del uso de la terapia TECENTRIQ (atezolizumab) en el tratamiento de cáncer de mamá triple negativo, en combinación con nab-paclitaxel. Para esto se realiza una revisión bibliográfica con las publicaciones de mayor relevancia en el tema, así como los estudios clínicos clave, que respaldan su nueva indicación. Como resultado final, se incluye una evaluación farmacoeconómica.

En ese sentido la búsqueda o revisión se realiza con el objetivo de esclarecer aspectos sobre su efectividad, seguridad y análisis farmacoeconómico para poder de esta forma responder a la toma de una decisión en cuanto a su preferencia o inclusión, desde el punto de vista de pagadores y de servicios de salud de los distintos países de la región de Centroamérica y Caribe.

Para cada uno de los aspectos mencionados se plantean las siguientes preguntas:

Efectividad o eficacia comparativa: ¿Ha demostrado la molécula tener una diferencia significativa en cuanto a eficacia y retraso de la aparición del evento definido como primario, teniendo la molécula con indicación en esta patología y siendo la misma utilizada en la población prevista, con respecto a la terapia definida como estándar y según las guías de tratamiento oficiales para cáncer de mama triple negativo?

Perfil de seguridad: ¿Tiene la molécula un perfil de seguridad adecuado dadas las características de la patología, y un riesgo menor de aparición de reacciones adversas severas, en relación con la terapia definida como estándar?

Evaluación Farmacoeconómica: ¿Es posible que la molécula sea costo efectiva, desde el punto de vista del pagador así como para los sistemas de salud, en comparación con los gastos directos involucrados?

Metodología:

Se realizó una revisión bibliográfica en distintas bases de datos como PubMed, Cochrane, Clinical trials y Medscape, con el fin de obtener información de relevancia con respecto a la patología de TNBC y al tratamiento de la misma. Esta búsqueda se realizó en el mes de mayo del año 2019.

Índice de contenidos

<u>Glosario de abreviaturas</u>	3
<u>Cáncer de mama</u>	4
<u>Cáncer de mamá triple negativo</u>	7
<u>Tecentriq (atezolizumab) para TNBC: Racional de su uso y mecanismo de acción</u>	10
<u>Tecentriq + Nab-paclitaxel: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis</u>	12
<u>Estudios clínicos de eficacia y seguridad para atezolizumab (Tecentriq):</u>	13
Descripción:	
• Cuadro comparativo de los aspectos de los estudios más relevantes.....	13
• Descripción general del estudio IMpassion 130 para el análisis integral.....	15
Resultados de IMpassion 130:	
• Eficacia.....	18
• Perfil de Seguridad.....	24
<u>Análisis farmacoeconómico</u>	27
<u>Conclusión</u>	29
<u>Referencias</u>	31

Glosario de abreviaturas:

<p>AE: adverse event AESI: adverse event of special interest ASCO :American Society of Clinical Oncology BRCA1/2: BReast CAncer gene 1/2 CI: confidence interval DOR: duration of response ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group EMA: European Medicines Agency EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 ER:estrogen receptor ESMO: European Society for Medical Oncology ESO: European Society of Oncology FDA:Food and Drug Administration GHS:global health status HR: hazard ratio HRQoL: health-related quality of life HTA: health technology assessment IC:tumor-infiltrating immune cell ICER: incremental cost-effectiveness ratio IHC:immunohistochemistry IRC: independent review committee ISH: in situ hybridization ITT: intent-to-treat KM: Kaplan-Meier MHC: major histocompatibility complex</p>	<p>mTNBC: metastatic triple-negative breast cancer NCCN: National Comprehensive Cancer Network NSCLC:non-small cell lung cancer ORR: objective response rate OS: overall survival PARP: poly-ADP ribose polymerase PFS: progression-free survival PR: progesterone receptor PRO: patient-reported outcome Q2w: Una vez cada dos semanas Q3w: Una vez cada tres semanas QLQ-BR23: breast cancer module of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 QoL: quality of life qw3/4: once weekly for the first 3 of 4 weeks RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors SAE: serious adverse event SLR:systematic literature review TC: tumor cell(s) TIL: tumor-infiltrating lymphocytes TNBC: triple-negative breast cancer TTD: time to deterioration</p>
---	--

Cáncer de mama

En la actualidad el cáncer de mamá es una de las patologías con mayor incidencia a nivel mundial. De hecho, es el segundo cáncer más diagnosticado después del cáncer de pulmón. Cerca de 2.1 millones de casos nuevos se estimó que ocurrieron para el año 2018 con cerca de unas 627 000 muertes. Este cáncer corresponde aproximadamente a un 24% de los cánceres totales que ocurren en mujeres. Las tasas de incidencia en Europa occidental y América del Norte en 2018 se estimaron en aproximadamente 94.0 y 84.8 por 100 000 habitantes, respectivamente; mientras que las tasas de mortalidad se estimaron en 15.5 y 12.6 por 100 000 habitantes (1). En la región de Centroamérica y Caribe se estimaron para el 2018 cerca de 49 400 casos nuevos con cerca de 14 800 muertes para ese mismo año. (2)

En el caso de Costa Rica se reportó para el año 2014 una tasa de incidencia ajustada por cada 100 000 mujeres de 55.87. En contraste con un valor de 43.34 calculado para el año 2009, se puede inferir que el número de casos va en aumento. En este país se reconoce al cáncer de mama como la enfermedad que causa más muertes en mujeres. Para el año 2013 se reportó una tasa de muerte de 13.42 por cada 100 000 mujeres (3). Un estudio sobre cáncer de mama subtipo triple negativo en el Hospital San Juan de Dios refiere que para estadios más avanzados de este subtipo de cáncer de mamá la sobrevida a 5 años disminuye significativamente. (4). Además, estimados para el año 2018 incluyen datos de una incidencia de este cáncer de 46.7 por cada 100 000 habitantes. (5)

Asimismo, y para el caso de Panamá, en el año 2014 se observó una tasa de incidencia de 18.3 por cada 100 000 habitantes valor que para el año 2016 se incrementó a 31.9. En Panamá se encuentra el Instituto Oncológico Nacional el cual lleva un Registro Hospitalario de Cáncer, y ha reportado que para el 2016 la cantidad de casos había aumentado con respecto a años anteriores, representando así el 20% del total de casos de casos que atienden en la institución además del 32% de cánceres que ocurren en la población femenina. Además, estimados para el año 2018 incluyen datos de una incidencia de este cáncer de 43.5 por cada 100 000 habitantes. (6) (7) (8)

Con respecto a República Dominicana, el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (IN-CART), así como otros centro oncológicos especializados, se encargan de recopilar casos de la frecuencia y mortalidad de distintos tipos de cáncer. En un informe del IN-CART para el año 2017 se reportaron cerca de 308 nuevos casos de cáncer de mamá mientras en el mismo año hubo cerca de 312 muertes debidas a este mismo cáncer (9). Además, estimados para el año 2018 incluyen datos de una incidencia de este cáncer de 57.0 por cada 100 000 habitantes. (7)

En el caso de Guatemala y en un periodo comprendido del 2015 al 2017, del total de casos diagnosticados para cáncer, el 4% correspondió a cáncer de mama. En el mismo año en el país se reportó una tasa de 3 casos de cáncer de mama por cada 100 000 habitantes, con distribución similar en los últimos años (10). Para el año 2018 la tasa de incidencia fue de 26.2 en 100 000 habitantes. (7)

Para el caso de El Salvador el Cáncer de mama es la cuarta causa de mortalidad en la mujer junto al cáncer cérvico uterino. El mayor prestador de servicios en salud para este país es el Ministerio de salud (11). Este, en un estudio del análisis de la situación de salud del año 2009 al 2013, reportó que el 10.5% de los cánceres diagnosticados corresponden a cáncer de mama. Además, según estimados del 2018, existe una tasa de incidencia de 39.9 por cada 100 000 habitantes (12) (13) (7).

Ahora bien, para el cáncer de mama existen factores de riesgo que están bien documentados. Las mujeres tienen mucha mayor probabilidad de padecer este tipo de cáncer, pero además la mayor edad, se asocia a mayor incidencia y riesgo. Aproximadamente 12% de los cánceres invasivos ocurren en mujeres menores de 45 años mientras que el 80% de los casos ocurren en mujeres mayores de 55 años; sin embargo, para uno de los subtipos de cáncer de mamá (triple negativo) la incidencia en mujeres premenopáusicas es mayor que en otros subtipos (14) (15) . Factores reproductivos como una menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad o pocos embarazos, embarazos a edades tardías y períodos cortos de amamantamiento se han asociado a este tipo de casos de cáncer. Algunos antecedentes como hiperplasia de seno, carcinoma in situ o carcinoma invasivo aumentan el riesgo. Otros factores ambientales incluyen el uso de la terapia de reemplazo hormonal, la exposición a la radiación ionizante, el aumento del índice de masa corporal (IMC) después de la menopausia, un estilo de vida sedentario, alto consumo de grasas, consumo de tabaco y alcohol (16)(17)(18). Existe asimismo predisposición genética que se puede ver reflejada por ejemplo en un aumento del 20% en la incidencia de padecer esta enfermedad si hay historia familiar de cáncer de mama. Además ciertas mutaciones en algunos genes como BRCA pueden aumentar el riesgo en un 5%. (17)

Con respecto a los síntomas y los signos clínicos se tiene que para las primeras etapas, el cáncer de mama a menudo es asintomático y generalmente se diagnostica después de una mamografía anormal o por un examen físico (19). En casos en que se presente acompañado de síntomas, estos pueden incluir, entre otros, un bulto en el seno, un bulto o hinchazón en la axila, cambios en la forma, tamaño o textura del seno, y un cambio en el pezón. (20)

Por otro lado, el diagnóstico para el cáncer de mama se basa en el examen físico, revisión patológica y mamografía por ultrasonido si es necesaria. Se ha descrito que cerca del 18% de los cánceres de mama no son descubiertos en la primera mamografía. Se puede realizar una resonancia magnética (21) (17) . Una vez que se sospecha son necesarios distintos tests para establecer la subclasificación y definir el estadio de la enfermedad. Adicionalmente se pueden realizar pruebas para evaluar la presencia de receptores hormonales mutados o HER 2. Los tests permiten establecer los subtipos de cáncer de mama que dependiendo de dichos receptores y demás características generan perfiles de cáncer que se deben abordar distinto. A continuación se muestra su caracterización:

- Receptores hormonales: Se reconoce como receptor hormonal positivo el caso en que el *test* sea negativo para receptor de estrógenos (ER) y/o positivo para receptor de progesterona (PR) mientras que el receptor negativo incluye ER negativo y/o PR negativo. Que ER o PR sean positivos quiere decir que el tumor crece a costa de las hormonas de estos receptores. Una biopsia generalmente es necesaria para poder determinar la presencia de receptores hormonales. Las guías actuales refieren que un valor menor al 1% de células inmunorreactivas indica la presencia de ER/PR. (NCCN) Cerca del 60%-70% de los cánceres de pulmón son ER positivo mientras que 30 a 40% son ER-negativo (22) (23) .Existe la posibilidad de combinaciones que incluyen ER positivos y PR negativos. Para casos en que las pruebas para estos receptores den positivas se ha utilizado terapia endocrina. En casos en que las pruebas den negativas los pacientes se asume tienen alto riesgo de sufrir reapariciones. (24)
- HER2/NEU-positivo o HER2/NEU-negativo: HER2 es una proteína sobreexpresada en cáncer de mama. Esta pertenece a la familia HER de receptores y son mediadores de crecimiento celular y diferenciación. Las pruebas para determinar sobreexpresión de HER2 se puede medir utilizando escalas específicas que

estarían acopladas con métodos en inmunohistoquímica (IHC) y/o amplificación del gen HER2 por hibridación in situ. Las terapias dirigidas contra HER2 son la terapia de elección en pacientes HER2 positivo. [\(25\)](#) [\(17\)](#)

- Por último se encuentra el tipo de cáncer llamado triple negativo en el cual las pruebas para los receptores hormonales dan negativas, así como la prueba para HER2. A este cáncer también se le conoce por sus siglas en inglés como TNBC. [\(20\)](#) [\(17\)](#) [\(26\)](#)

Con respecto a la caracterización dependiente del estadio, se puede decir que existen 4 estadios: El estadio I y II que refiere al cáncer cuando no se ha extendido a piel u otros tejidos. A su vez, para estadio III se puede relacionar a una pequeña proporción de casos que son diagnosticados como cáncer de mama local avanzado y en el cual el tumor se ha diseminado en tejido de la mama. El cáncer de mama inflamatorio es una forma más agresiva del cáncer de mama local avanzado en la que las células cancerígenas bloquean los vasos linfáticos en tejido mamario lo que se asocia a peor pronóstico [\(20\)](#). En el caso de estadio IV o metastásico el tumor ha diseminado a distintas partes del cuerpo. Los lugares principales de diseminación incluyen pulmón, hueso, cerebro e hígado. No hay forma en este caso de curarlo por lo que la terapia en teoría es mayormente paliativa o de soporte. [\(27\)](#) Es importante tomar en cuenta que se utiliza el sistema convencional de clasificación de tumores de acuerdo con el tamaño del tumor (T), la afectación en los ganglios (N) y la presencia de metástasis (M). En el caso particular del dossier se enfocará en cáncer de mama local avanzado o metastásico. [\(28\)](#) [\(29\)](#) [\(17\)](#) [\(30\)](#)

Cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es el subtipo de cáncer de mama con peor pronóstico. Del 10 al 20% de los cánceres de mama diagnosticados son del subtipo triple negativo. Los factores de riesgo para TNBC incluyen etnia negra, mujeres premenopáusicas, historia de cáncer de mama y mutaciones de BRCA1. Las mutaciones en BRCA1/BRCA2 ocurren en un 20% de los cánceres de mamá sin embargo, se asocian a menor porcentaje de recurrencia. [\(31\)](#) [\(22\)](#) [\(27\)](#)

La caracterización histológica como tal ha ido variando han pasado los años y han cambiado las nuevas tecnologías para el *testing* en cuanto a sensibilidad y precisión [\(30\)](#). Los criterios actuales para la definición de TNBC responden a guías producto de un consenso entre la *American Society of Clinical Oncology* y el *College of American Pathologists*. En las mismas se establece que los tumores se definen como HER2 negativos cuando, al examinar un área del tumor que incluye aproximadamente el 10% de las células tumorales contiguas y homogéneas, no hay o hay evidencia limitada de sobreexpresión de la proteína (por IHC [0 o 1+] o por amplificación génica [número promedio de copias HER2 de 4.0 por célula por ISH]). Los tumores son considerados ER o PR negativo si existe menos de 1% en el núcleo del tumor. [\(32\)](#) [\(33\)](#) [\(34\)](#)

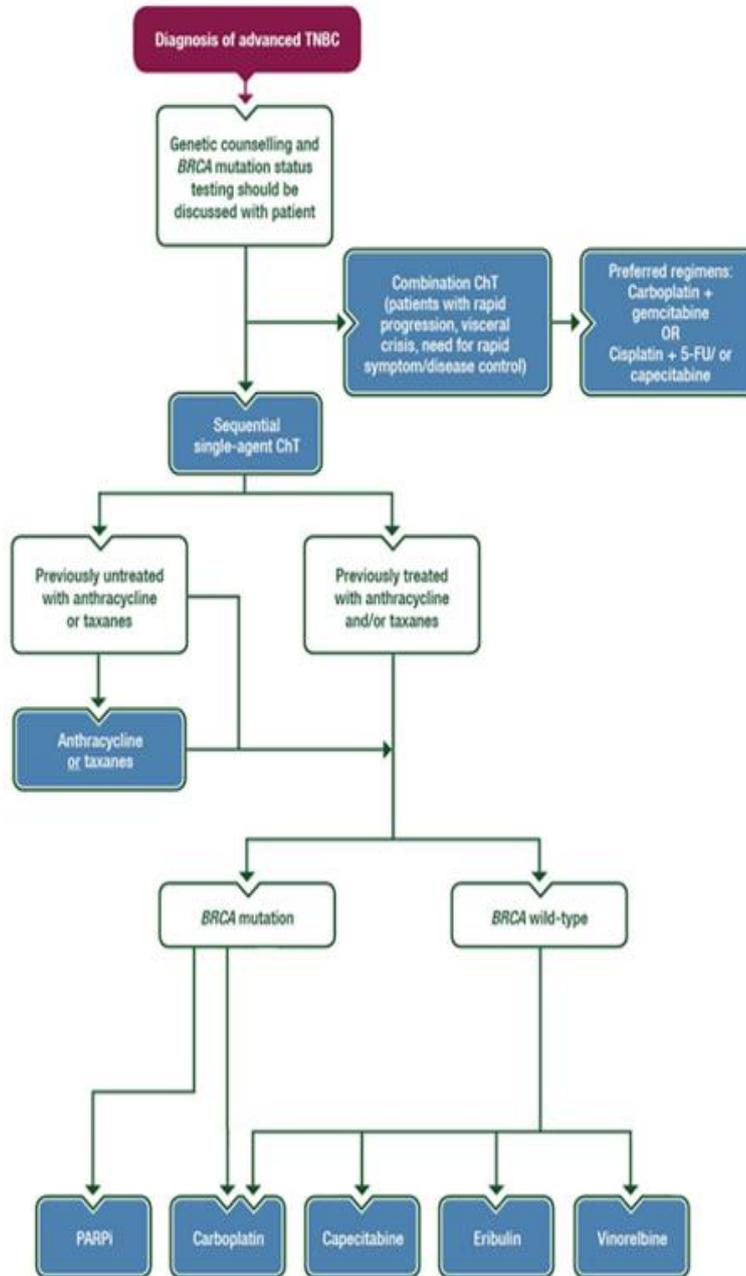
Los tumores TNBC generalmente son más grandes en tamaño, están menos diferenciados, comprometen de mayor manera a los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico por lo que son más invasivos [\(31\)](#). Los pacientes tienden ser más jóvenes al ser diagnosticados, y con estadios más avanzados presentes. Es difícil encontrar terapia para este tipo de cáncer por sus características específicas. Además presenta una mortalidad dos veces mayor que para otros subtipos de cáncer. [\(23\)](#); [\(35\)](#). Asimismo, se ha asociado a una menor mediana de tiempo de vida. Los pacientes con TNBC tienen un mayor riesgo de recurrencia local y distante. Este riesgo es mucho más alto durante los primeros 3 a 5 años después del diagnóstico. Los pacientes con TNBC tienen una supervivencia menor a

5 años en comparación con otros subtipos de cáncer de mama (para la Etapa III / IV, ~ 30% para TNBC en comparación con ~ 60% para otros subtipos). A pesar de esto, este subtipo de cáncer ha mostrado ser sensible a drogas citotóxicas y esto se muestra con una respuesta completa que va de 35 a 45% sin embargo, se ha visto que pese a la respuesta cuando el enfoque es paliativo ocurre, la sobrevida de los pacientes se limita a 13 meses esto por progresión de los tumores. (31,36,37)

Con respecto al manejo actual de la enfermedad, la terapia sistémica responde, sin embargo se dice que la mayoría de pacientes mueren. La sobrevida a 5 años para el año 2014 era de 9% y fuera de la data reciente sobre el aumento en la sobrevida libre de progresión, pero no sobrevida global con los inhibidores PARPs para cáncer de mama BRCA1 positivo. (38) Según las guías actuales de la ESMO, la quimioterapia sigue siendo la opción de preferencia para TNBC avanzado en etapa temprana y sin la mutación BRCA es necesario buscar nuevas terapias que se puedan utilizar para lograr una mejor sobrevida en los pacientes. (29) Actualmente las guías permiten seleccionar el agente quimioterapéutico que más se ajuste a las características particulares de cada paciente tomando en cuenta aspectos de toxicidad así como de otra índole. La recomendación para el tratamiento para cáncer de mamá triple negativo metastásico es similar según la ESMO, la ASCO y la NCCN (17,29). La misma extiende que puede utilizar un agente quimioterapéutico único. Ningún agente ha demostrado superioridad con respecto a otro. Dentro de los agente considerados generalmente están: taxanos, antraciclinas, gemcitabina y capecitabina, compuestos de platino, vinorelbina, ixabepilona.

También se han realizado estudios de terapias combinadas con algunas mejoras en la tasa de respuesta y en la sobrevida libre de progresión, los efectos de toxicidad aumentan y por eso no se observan beneficios en la sobrevida global y se ven declives en la calidad de vida de los pacientes. (39-43). La práctica clínica actual sugiere la continuación de la quimioterapia paliativa hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Dado que los beneficios en OS no son tan evidentes, la NCCN recomienda evaluar el beneficio obtenido versus la alteración en la calidad de vida del paciente. Existen terapias como el bevacizumab el cual mediante los estudios los E2100, RIBBON-1, MERiDiAN y AVADO consiguió su recomendación para uso en cáncer de mama triple negativo metastásico en combinación con taxanos o con capecitabina. Con esta combinación se logró mejoras en la sobrevida libre de progresión pero no para la sobrevida global lo que además supone que es necesario una terapia que funcione mejor (29,44,45). La heterogeneidad del TNBC ha hecho que sea difícil encontrar blancos terapéuticos efectivos y las búsqueda de nuevas terapias ha sido particularmente difícil. No se ha demostrado tampoco que el uso de terapias individuales representen significativamente una mejora en la sobrevida de los pacientes, sin embargo se utilizan en la práctica clínica agentes particulares. (46,47)

El algoritmo a seguir para poder asignar una terapia según las guías de ESMO se muestra a continuación. (29)



5-FU=5-fluorouracil; ChT=chemotherapy; PARPi=poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; TNBC=triple-negative breast cancer

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de TNBC. (Para más información referirse a las guías de la NCCN)

TECENTRIQ (atezolizumab) en cáncer de mama triple negativo (TNBC): Racional para su uso y mecanismo de acción.

Data clínica relevante ha indicado que las terapias inmunomoduladoras se enfocan en la respuestas de las células T contra cáncer y pueden resultar en un aumento en la actividad antitumoral y mostrar un beneficio para los pacientes en estadio IV (48,49). Una respuesta efectiva depende de la generación adecuada de linfocitos T que se puedan infiltrar en los tumores, reorganizarse y matar las células cancerígenas. Existen de esta forma, proteínas como el PD-1 y su ligando PD-L1 las cuales se encargan de impedir la muerte celular por parte de los linfocitos. PD-L1 se encarga de regular a la baja la activación de células T al unirse con su receptor en las células T y B. (50) PD-L1 está presente en células del sistema inmune así como en tumores y su sobreexpresión se ha visto asociada a peores pronósticos. Los receptores PD-1 y B7.1 en la superficie de distintas células se deben a periodos de estimulación crónica causados por infecciones o por cáncer. El bloquear la interacción ligando-receptor permite reactivar el sistema inmune. (51,52)

Atezolizumab (TECENTRIQ):

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado basado en IgG. cuyo blanco es la proteína PD-L1 la cual se encuentra mayormente en células inmunes que se infiltran en el tumor y en las células tumorales. Dicha proteína, al interactuar con el receptor PD1 y B7.1 inhibe las células T locales lo cual resulta en un mecanismo clave para que los tumores evadan la respuesta inmune. El bloqueo de PD-L1 impide su enlace con PD1 lo cual favorece la activación del sistema inmune y de las células T en el microambiente tumoral(53,54). El bloqueo de PD-L1 restaura el priming y activación de las células T y favorece la eliminación de las células tumorales. (55) En contraste, el bloqueo de PD-1 impide su interacción con PD-L1 facilitando la eliminación de las células tumorales, pero aumenta la probabilidad de reacciones autoinmunes al bloquear la interacción con PD-L2. Esta es la razón principal del porqué las terapias con inhibidores de PD-L1 pueden ser una prometedora opción en cuanto a nuevas terapias que sean más efectivas y con menos efectos secundarios (52,53).

Para poder determinar la relevancia del uso de inmunoterapia en cáncer de mama, análisis recientes comparan la expresión de distintos genes que codifican para algunos componentes del sistema inmune como distintos tipos de células inmunes, checkpoints del sistema inmune como el PD-L1 en cáncer de mama y en otros tejidos normales. Todas las actividades inmunitarias relacionadas a dichas vías sugieren tener altas expresiones en cáncer de mama triple negativo en comparación a tejidos sin este cáncer. Los resultados indican que este subtipo de cáncer de mama tiene mayor inmunogenicidad es decir, que induce respuestas inmunes las cuales pueden estar asociadas a su crecimiento. Este fenotipo proinflamatorio está atribuido en parte a expresiones altas de linfocitos infiltrantes tumorales. (56) A pesar del alto grado de infiltración de células inmunes los marcadores para células T activadas y células citotóxicas efectoras fueron más bajos en TNBC que en tejidos normales. Además este cáncer ha demostrado tener aumentada la expresión de proteínas supresoras de la respuesta inmune por lo que se podría pensar que las células cancerígenas han encontrado formas para desactivar células T y evadir respuesta inmune. Se ha demostrado además que hay un sobreexpresión de PD-L1 en TNBC, así también cuando carecen de la expresión de ER o de la sobreexpresión de HER2. Es importante mencionar que se ha aproximado que cerca del 40% de casos de TNBC son PD-L1 positivos. (56)

La propuesta para el atezolizumab, enfocada para una población particular definida por el estudio IMpassion 130, es utilizar TECENTRIQ en combinación con nab-paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con TNBC localmente avanzado o no resecable, cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 del 1% y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. En el caso de la indicación para Estados Unidos,

esta incluye un especificación según el *test* aprobado por la FDA para hacer la medición de PD-L1. Esta nueva opción se plantea utilizar siempre y cuando se realice el test rutinario para el estado de PD-L1 (utilizando un test validado como el ensayo inmunohistoquímico VENTANA PD-L1 [SP142] para determinar si hay un posible beneficio con atezolizumab + nab-paclitaxel. (57) (58) En ese sentido, y tomando el esquema de la figura 1. Se plantea que tecentriq se incorpore como opción para los pacientes que no han sido tratados con taxanos u antraciclinas además de los pacientes que tengan expresado el gen BRCA.

Nab-paclitaxel (Abraxane):

El Nab-paclitaxel (Abraxane) es una formulación de paclitaxel unido a albúmina. El paclitaxel es un inhibidor de microtúbulos que promueve el ensamblaje y estabiliza los mismos, previniendo así la despolimerización y por ende la mitosis. El nab-paclitaxel se desarrolló para evitar las toxicidades asociadas con los vehículos que son necesarios para la administración parenteral de paclitaxel (aceite de ricino polietilado y polisorbato 80). Nab-paclitaxel tiene un tiempo de infusión más corto (30 minutos) que el paclitaxel y puede administrarse sin premedicación con esteroides o antihistamínicos. (59) (60)

La razón de la combinación entre estos dos fármacos tiene que ver con que la quimioterapia puede dar como resultado la liberación de antígenos tumorales que pueden provocar inmunidad antitumoral, aumentar la antigenicidad de las células cancerosas al aumentar la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), aumentar la expresión de PD-L1 en las células tumorales y aumentar los linfocitos infiltrantes de tumores CD8 + (53,61,62). El Nab-paclitaxel por su parte, fue seleccionado en la combinación ya que es único entre los taxanos en que no requiere la administración conjunta con esteroides. Esto es importante porque se asume que se puede dar inmunosupresión debido a los efectos corticosteroides. (59) (60)

TECENTRIQ + Nab-paclitaxel: Aprobaciones, indicaciones, forma farmacéutica, dosis y farmacocinética

Aprobaciones e indicaciones:

El uso en combinación propuesto fue aprobado para comercialización por la FDA el 8 de marzo del 2019 para la indicación de cáncer de mama triple-negativo localmente avanzado o no resecable (TNBC), en pacientes adultos, cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$, valor determinado por una prueba aprobada por el mismo ente. La solicitud para la EMA se espera, en el mejor de los casos para agosto del presente año. Tecentriq se encuentra actualmente aprobado además para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico localizado tanto en primera línea (1L) en pacientes con contraindicación al uso de cisplatino, y en segunda línea (2L) en pacientes que tuvieron una falla terapéutica y progresión de la enfermedad luego del uso de quimioterapia en primera línea. Además, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cuando existe una progresión durante o al final del tratamiento de quimioterapia a base de platinos y han progresado aun utilizando una terapia dirigida aprobada por la FDA y con un tumor con anomalías en los genes ALK y ERFG. En este caso, y bajo la aprobación del 6 de diciembre del 2018 de la FDA, el mismo se puede utilizar ahora como primera línea, junto con Avastin® y quimioterapia (63). Tiene aprobación además para tratamiento de cáncer de vejiga y más recientemente para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas (64). Ha sido incluido en cerca de 80 países alrededor del mundo. Para mayo 2018 cerca de 20 783 pacientes recibieron Tecentriq en práctica clínica de rutina + 16 815 en pacientes

de estudios clínicos y 2 404 pacientes mediante acceso pre aprobación, acceso expandido y programas de uso compasivo.

Por su parte el nab-paclitaxel está aprobado para cáncer de mama metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de combinación para enfermedad metastásica o para la recaída dentro de los primeros 6 meses de la quimioterapia adyuvante. Además tiene una aprobación para cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (NSCLC), como tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas en combinación con carboplatino para pacientes no candidatos a cirugía y en adenocarcinoma metastásico de páncreas para primera línea, en conjunto con gemcitabina. (59) (65)

Farmacocinética, forma farmacéutica y dosis:

Atezolizumab (TECENTRIQ) tiene una presentación de solución inyectable unidosis (1200 mg /20 mL). Dicha solución presenta una coloración levemente amarilla. Se administra a una dosis fija de 840 mg mediante una infusión intravenosa cada dos semanas en un ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad. La dosis fija de 840 mg (equivalente a una dosis basada en el peso corporal promedio de 15 mg / kg cada 3 semanas [q3w]) se seleccionó en función de los datos de estudios no clínicos, los datos clínicos disponibles del estudio de monoterapia de fase I PCD4989g, y para mayor comodidad con la administración conjunta semanal del nab-paclitaxel (100 mg / m²) la cual está en un esquema de un mes, 3 semanas dando el tratamiento y 1 semana no. Dada la farmacocinética de atezolizumab se permite este cambio en la dosis (la cual para otros estudios utiliza el estándar de 1200 mg cada 3 semanas) pues se alcanza el mismo nivel de exposición.

En relación con el nab-paclitaxel, su presentación consiste en un polvo liofilizado para reconstitución con suero fisiológico no se utiliza la dosis usual con la que se aprobó en FDA (260 mg/m²) sino que la práctica clínica ha utilizado comunmente 100 mg/m² cada tres semanas.

Con respecto a los regímenes de dosificación: Tecentriq debe de ser administrado por un período de 60 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada se deben de administrar las subsecuentes durante un periodo de 30 minutos. Se debe de evitar la administración en forma de bolo. Se debe de infundir primero que el nab-paclitaxel y se pueden filtros de 0.22 micrómetros. Para un ciclo de 28 días el Tecentriq se infunde los días 1 y 15. Las reducciones de dosis no son recomendadas, pero en caso de presentar problemas inmunitarios relaciones se debe de suspender temporalmente el tratamiento. Es importante evitar agitación fuerte al momento de su preparación. Por su parte el nab-paclitaxel es administrado por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días (3 semanas en / 1 semana fuera de horario). Se debe infundir después del atezolizumab y asegurándose que la administración sea durante 30 minutos para evitar el riesgo de extravasación. Las reducciones de las dosis son válidas en casos en que ocurre neutropenia severa (<1500 células/mm³) o neuropatía. Se recomienda además un ajuste de reducción de dosis del 20% en casos de insuficiencia hepática. (55,62,65)

Estudios clínicos de eficacia y seguridad para atezolizumab (Tecentriq):

El objetivo es establecer la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel como un tratamiento efectivo para cáncer de mama triple negativo. El estudio IMpassion130 es uno de los 7 estudios clínicos que se están llevando utilizando TECENTRIQ en varias combinaciones dentro del programa de inmunoterapia para cáncer de mama. El IMpassion130 (NCT02425891) sigue en transcurso con la intención de obtener información

adicional de seguridad, eficacia, y análisis de biomarcadores pero ya no se encuentra reclutando pacientes. El análisis de la seguridad y eficacia se evalúa comparando indirectamente tratamientos para cáncer de mama, esto a partir de una revisión sistemática de estudios clínicos relacionados. De igual manera se incluye una información relevante sobre estudios actuales sobre la patología.

Tabla I. Estudios de relevancia para TNBC

Estudio	Tratamientos involucrados	Endpoint primario	Número de pacientes
Estudios para estadio temprano: Para formato en neoadyuvancia y adyuvancia			
IMpassion031 (NCT03197935)	TECENTRIQ + nab-paclitaxel seguido de doxorubicina + ciclofosfamida + TECENTRIQ (seguido de terapia de mantenimiento con TECENTRIQ) versus placebo + nab-paclitaxel seguido por doxorubicina + ciclofosfamida + placebo	pCR	~ 204
IMpassion030 (NCT03498716)	TECENTRIQ + paclitaxel seguido por TECENTRIQ + AC or EC versus paclitaxel seguido por AC or EC	iDFS	~ 2300
NeoTrip* (NCT02620280)	TECENTRIQ + nab-paclitaxel + carboplatino versus nab-paclitaxel + carboplatino	EFS a 5 años	~ 272
NSABP B-59** / GEPARDOUZE (NCT03281954)	Objetivo en neoadyuvancia: TECENTRIQ + paclitaxel + carboplatin (4 ciclos) seguido de TECENTRIQ + AC or EC versus Placebo + paclitaxel + carboplatin (4 ciclos) seguido de placebo + AC or EC Objetivo en adyuvancia: TECENTRIQ por hasta 1 año versus Placebo por hasta 1 año	pCR y EFS a 5 años	~ 1502
Estudios para estadio metastásico: Para formato en primera línea.			
IMpassion130 (NCT02425891)	TECENTRIQ + nab-paclitaxel versus placebo + nab-paclitaxel	PFS and OS Evaluado por investigador	~ 902
IMpassion131 (NCT03125902)	TECENTRIQ + paclitaxel versus	PFS evaluado	~ 600

	placebo + paclitaxel	o por investigador	
IMpassion132 (NCT03371017)	TECENTRIQ + quimioterapia (gemcitabina + carboplatino o capecitabina) versus placebo + quimioterapia (gemcitabina + carboplatino o capecitabina)	OS	~ 350

1L = primera línea ; AC = doxorubicina y ciclofosfamida; EC = epirubicina y ciclofosfamida; EFS = supervivencia libre de evento; iDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva; OS = sobrevida global; pCR = Respuesta completa patológica; PFS = supervivencia libre de progresión; TNBC = cáncer de mama triple negativo. Para obtener más información se puede consultar clinicaltrials.gov.

IMpassion 130:

IMpassion130 es un estudio que actualmente sigue en proceso. Es un estudio fase III, global, multicéntrico, doble ciego, randomizado 1:1, a dos brazos, controlado por placebo y diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de TECENTRIQ administrado en conjunto con nab-paclitaxel comparando con el placebo en combinación con el nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico, que no han recibido terapia sistémica previa. Se estratifica la población según la presencia de metástasis en hígado (sí o no), el tratamiento previo con taxanos (sí o no) y el estatus de PD-L1. Para esto pacientes mayores de 18 años con performance status de (PS) de 0 o 1 definido por el eastern cooperative oncology group (ECOG) de 0 o 1 que tenían TNBC metastásico o localmente avanzado histológicamente confirmado sin quimioterapia previa o terapia sistémica dirigida para enfermedad metastásica fueron elegibles para la inscripción. (62)

El estudio (actualmente en curso) incluyó a una población de pacientes para el estudio independientemente de su nivel de expresión de PD-L1 en el tejido tumoral. Sin embargo, se analizaron prospectivamente muestras de tumores para determinar la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el ensayo IHC VENTANA PD-L1 (SP142). Esto es debido a que se ha observado que TECENTRIQ mostró un beneficio al ser utilizado en monoterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo(66,67). Además mostró beneficios con respecto a las terapias convencionales en poblaciones con tumores PD-L1 positivos, en patologías como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer urotelial metastásico y cáncer de células renales (48,49,68). En el estudio IMpassion130 se consideró como pacientes PD-L1 positivos los pacientes cuando su muestra de tumor contenía una tinción perceptible de cualquier intensidad en las células inmunes que cubría del área del tumor mayor o igual al 1% (equivalente a IC 1/2/3 en la escala del ensayo). La expresión en células inmunes se evaluó como la proporción de área tumoral ocupada por las células inmunes con PD-L1 positivo de cualquier intensidad. Los pacientes se consideraron PD-L1+ si alguna muestra dio positivo. El análisis prospectivo sirvió para poder estratificar a los pacientes y el análisis de eficacia fue pre especificado en la población PD-L1 positiva. Para la fase I del estudio se observó que 41% de los pacientes eran PD-L1 positivos lo que concuerda con la población general no tratada con estas características de biomarcador. (61)

Estados inmunogénicos preexistentes, incluyendo la expresión del PD-L1 en células tumorales (TC, por sus siglas en inglés) , células CD8+ y los linfocitos infiltrantes tumorales

se han asociado con un beneficio al utilizar terapias anti PD-L1/PD-1. En el cáncer de mama es más prevalente el PD-L1 en células inmunes que en células tumorales. Algunos estudios en TNBC sugieren que la expresión de PD-L1 en ICs mejoró las respuestas clínicas y el OS de los pacientes después de ser tratadas con atezolizumab. [\(69,70\)](#)

Para el corte de datos del 17 de abril del 2018 se realiza análisis de PFS y un análisis de OS provisional. El número de pacientes agrupados según estratificación para cada brazo particular para ese corte es el siguiente:

<u>Población total</u>	<u>Brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel</u>	<u>Placebo y nab-paclitaxel</u>
ITT = 902 PD-L1 positivos = 369	ITT = 451 PD-L1 positivos = 185	ITT = 451 PD-L1 positivos = 184

Casi todos los pacientes eran mujeres (99.6%) y la mayoría eran blancos (67.5%); Los asiáticos también estuvieron representados y representaron el 17.8% de la población. La edad media fue de 55 años. [\(62\)](#)

Régimen de dosificación:

Atezolizumab o placebo IV: 840 mg q2w hasta que haya progresión o toxicidad inaceptable. Este se da en el día 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. El nab-paclitaxel IV se administra 100 mg/m² semanales por tres semanas consecutivas seguido de una semana de descanso. Se da días 1, 8, 15 de cada ciclo de 28 días.

Objetivos del ensayo:

- Primarios: PFS por RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 y OS evaluado por el investigador, en ambas poblaciones ITT y PD-L1 positivo.
- Secundarios: ORR (tasa de respuesta objetiva) and DOR (Duración de la respuesta) por RECIST v1.1, evaluado por el investigador; y TTD (tiempo de deterioración) en estado de salud global (GHS) y calidad de vida asociada a salud (HRQoL).

Criterios de selección:

Los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios son elegibles para la inscripción en el estudio:

1. Mujeres u hombres 18 años.
2. TNBC metastásico o localmente avanzado, documentado histológicamente (ausencia de expresión HER2, ER y PR) según los criterios ASCO-CAP.
3. Ninguna quimioterapia previa o terapia sistémica dirigida para TNBC localmente avanzado o metastásico inoperable (los pacientes podrían haber recibido quimioterapia

previa en el entorno neoadyuvante / adyuvante si el tratamiento se completó 12 meses antes de la aleatorización).

4. Elegible para la monoterapia con taxano (es decir, ausencia de progresión clínica rápida, metástasis viscerales que ponen en peligro la vida o la necesidad de un control rápido de los síntomas y / o de la enfermedad)
5. Tejido evaluable para la expresión del tumor PD-L1 en un laboratorio central externo antes de la aleatorización del estudio
6. Estado de rendimiento ECOG de 0 o 1
7. Esperanza de vida ≥ 12 semanas.
8. Enfermedad medible, según lo definido por RECIST v1.1.
9. Adecuada función hematológica y del órgano terminal.

Criterios de exclusión:

Los pacientes que cumplieron con al menos 1 de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio:

1. Tumores malignos activos conocidos o metástasis del cerebro o la médula espinal o enfermedad leptomenigeal
2. Derrame pleural no controlado, derrame pericárdico o ascitis
3. Dolor incontrolado relacionado con el tumor
4. Hipercalcemia no controlada o hipercalcemia sintomática que requiere el uso continuado de la terapia con bifosfonatos
5. Tratamiento previo con agonistas de CD137 o terapias de bloqueo del punto de control inmunitario, incluidos los anticuerpos terapéuticos anti-CTLA-4, anti-PD-1 o anti-PD-L1
6. Tratamiento con agentes inmunoestimulantes sistémicos antes de la aleatorización
7. Tratamiento con corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores sistémicos antes de la aleatorización, o el requisito anticipado de medicamentos inmunosupresores sistémicos durante el estudio

Análisis de la eficacia:

Para los análisis de eficacia los pacientes fueron clasificados según el tratamiento asignado dada la randomización. PFS se analizó en las poblaciones con intención de tratar (ITT) y PD-L1-positivas simultáneamente. El análisis de la ORR se realizó de forma jerárquica según el resultado de las pruebas de PFS. ORR se evaluó simultáneamente en las poblaciones ITT y PD-L1-positivas. El OS se evaluó para la población ITT y para la PD-L1 de manera jerárquica en un primer análisis interino. El endpoint DOR se analizó de forma descriptiva puesto que no se realizó estratificación y la evaluación se realizó en pacientes no randomizados. Solo los pacientes con puntaje basal mayor o igual 1 en la escala del estado de salud global (GHS) / HRQoL post basal fueron incluidos en el análisis de TTD (tiempo hasta el deterioro). El tiempo hasta el deterioro y el Global Health Status/ *Health Related Quality of Life* (GHS / HRQoL) se comparó entre los grupos de tratamiento utilizando el mismo método que el criterio de valoración principal de la supervivencia libre de progresión (PFS). Para este análisis se tomó en cuenta el ensayo de los resultados de opinión de los pacientes, esto mediante el análisis de los *patient reported outcomes* (PRO) en la población ITT.

La duración del seguimiento de supervivencia se llevó a cabo para los diferentes grupos dentro de los brazos de tratamiento. En la población ITT, la mediana de la duración del seguimiento de supervivencia fue de 13,0 meses en el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel y de 12,5 meses en el brazo de placebo + nab-paclitaxel. El seguimiento de la supervivencia en la población PD-L1-positiva fue similar al de la población ITT; la mediana

de duración del seguimiento fue de 11,8 meses en el brazo placebo + nab-paclitaxel y 13,1 meses en el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel. La proporción de pacientes que se perdieron durante el seguimiento fue similar (5,3%) en ambos brazos. Los requerimientos fueron 736 eventos en PFS y 389 muertes. Del estudio fue removido el ciego por recomendación del comité independiente de monitorización de la data debido a una razón beneficio/riesgo observado en el primer análisis para OS. El seguimiento continúa.

Supervivencia libre de progresión (PFS)

En el análisis de los endpoints primarios, para la población ITT la mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS) fue de 7.2 meses con atezolizumab más nab-paclitaxel, en comparación con 5.5 meses con placebo más nab-paclitaxel (*hazard ratio* [HR] para la progresión o muerte, 0.80; 95% intervalo de confianza [CI], 0,69 a 0,92; P = 0,002) lo cual en porcentaje de pacientes presentado eventos es (83.8% para el brazo con atezolizumab + nab-paclitaxel vs 73.4% para placebo + nab-paclitaxel). Hubo una separación entre las curvas de Kaplan-Meier para los brazos de tratamiento, esto a partir del segundo mes y esa separación se mantuvo a lo largo del tiempo favoreciendo así, la terapia en prueba.

Se realizó un análisis de sensibilidad basado en un ensayo de un comité de revisión independiente (IRC, por sus siglas en inglés) el cual mostró un beneficio similar para el brazo de tratamiento de atezolizumab + nab-paclitaxel como se vio con el análisis del investigador (HR=0.78; 95% CI: [0.67–0.91])

Entre los pacientes con tumores positivos para PD-L1, el tratamiento con atezolizumab + nab-paclitaxel en comparación con placebo + nab-paclitaxel dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en el PFS con una reducción del riesgo relativo del 38%; (HR= 0,62; IC del 95%: [0,49 ± 0,78]; valor p de 0,0001). La mediana estimada mediante Kaplan Meier para PFS fue mayor en el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel (7,5 meses frente a 5,0 meses en el brazo placebo + nab-paclitaxel) y la tasa libre de eventos de 1 año casi se duplicó con atezolizumab + nab-paclitaxel (29,1% frente a 16,4% , respectivamente). En el caso de esta población un mayor porcentaje de los pacientes progresaron o murieron en el brazo de placebo + nab-paclitaxel con respecto al brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel (85.3% vs 74.6%). Asimismo se realizó un análisis de sensibilidad por un comité independiente (IRC) que mostró beneficio para el grupo de atezolizumab + nab-paclitaxel congruente con lo observado para el investigador (HR=0.63; 95% CI: [0.49–0.81]).

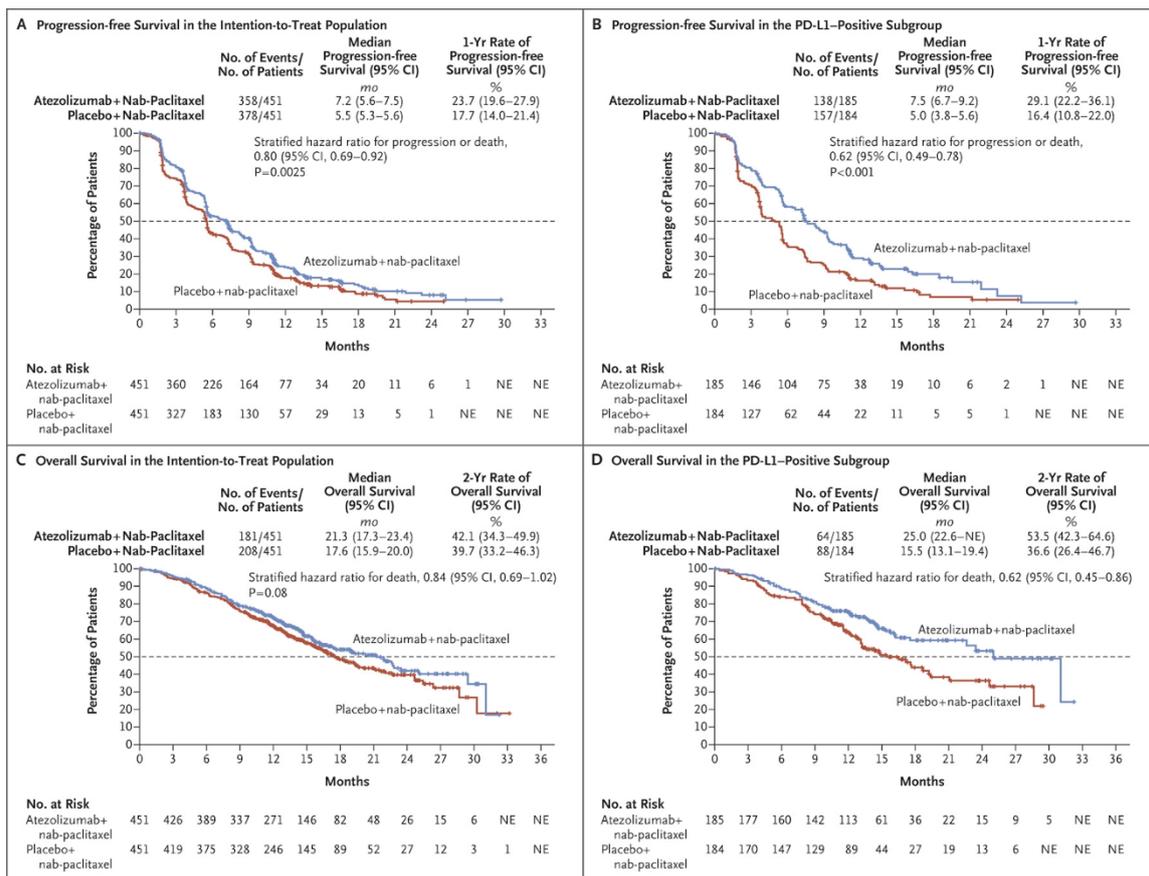
Sobrevida global (OS)

En el análisis de la supervivencia global media para el grupo ITT fue de 21,3 meses con atezolizumab más nab-paclitaxel y 17,6 meses con placebo más nab-paclitaxel (*HR* para la muerte, 0,84; IC del 95%, 0,69 a 1,02; P = 0,08). En este caso, la reducción del 16% en el riesgo de muerte con atezolizumab + nab-paclitaxel en comparación con placebo + nab-paclitaxel no cruzó el límite de este primer análisis interino para significancia estadística. Aun así la significancia clínica se puede ver al resaltar que son 4 meses los que se están ganando en términos de supervivencia global. La separación entre la curva de Kaplan Meier se observa desde el mes 4 y se mantiene en el tiempo y favorece a la terapia de atezolizumab + nab-paclitaxel.

Para el grupo con pacientes con tumores positivos para PD-L1, la supervivencia global media fue de 25,0 meses y 15,5 meses, para el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel y para el grupo placebo + nab-paclitaxel respectivamente (*HR.*: 0,62; IC del 95%, 0,45 a 0,86). En la población PD-L1-positiva no se pudo hacer evaluación formal debido a la

jerarquización definida para el análisis la cual indicaba que tenía que existir significancia estadística para la población ITT para realizar el análisis formal en esta segunda población. Aun así los datos indican que más pacientes habían muerto en el brazo placebo + nab-paclitaxel (47.8%) en comparación con el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel (34.6%) en el momento del corte de datos. Se observó una reducción clínicamente significativa en el riesgo de muerte del 38% con atezolizumab + nabpaclitaxel en comparación con placebo + nab-paclitaxel (HR estratificado 0,62; IC del 95%: [0,45 ± 0,86]). Esto fue acompañado por una prolongación de 10 meses en la OS media calculada en la curva de Kaplan Meier en el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel (25.0 meses atezo + nab-paclitaxel vs. 15.5 meses placebo + nab-paclitaxel).

A los 2 años, más de la mitad de los pacientes en el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel estaban vivos (53,5%) en comparación con aproximadamente un tercio (36,6%) en el brazo de placebo + nab-paclitaxel. Hubo además una clara separación en las curvas KM que favoreció a atezolizumab + nab-paclitaxel a partir de los 3 meses, y la separación se mantuvo a lo largo del tiempo.



Fuente: Schmid et al, 2018

Tasa de respuesta relativa (ORR)

Con respecto a los objetivos secundarios, para los pacientes en la población ITT el ORR fue numéricamente mayor en el brazo de atezolizumab y nab-paclitaxel (56%) en comparación con el brazo de placebo + nab-paclitaxel (45.9%); Sin embargo, los rangos de diferencias entre los brazos no superaron los umbrales predefinidos para significancia estadística (10.1%; 95% CI: [3.4%-16.8%]; p=0.0021). Para la población PD-L1-positiva con enfermedad medible al inicio del estudio, se observó una ORR numéricamente más alta en el brazo de atezolizumab + nabpaclitaxel (58.9%) en comparación con el brazo de

placebo + nab-paclitaxel (42.6%). La diferencia en las tasas entre los brazos no alcanzó el umbral predefinido de significación estadística.

Duración de la respuesta (DOR)

Asimismo el tratamiento de atezolizumab + nab-paclitaxel para el grupo ITT resultó en una duración de respuesta prolongada comparado con el grupo placebo + nab-paclitaxel (31.0% vs 25.2%). Más pacientes en el grupo de atezolizumab + nab-paclitaxel mostraron respuestas durante el corte de datos comparado contra el grupo placebo + nab-paclitaxel. La reducción del riesgo en la progresión de la enfermedad fue de 22% en el grupo de tratamiento incluyendo atezolizumab (HR sin estratificar=0.78; 95% CI: [0.63-0.98]). La mediana de duración de las respuestas (mDOR) fue de 2 meses mayor en el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel en comparación con el brazo placebo + nab-paclitaxel. De acuerdo con los resultados observados en la población ITT, el tratamiento con atezolizumab + nab-paclitaxel dio lugar a un DOR prolongado en comparación con placebo + nab-paclitaxel para la población PD-L1. Entre los pacientes que respondieron, más pacientes en el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel (35.8%) tuvieron respuestas continuas hasta la fecha de corte en comparación con el brazo placebo + nab-paclitaxel (24.4%). El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte se redujo en un 40% con atezolizumab + nab-paclitaxel en relación con placebo + nab-paclitaxel (HR no estratificado de 0,60; IC del 95%: [0,43-0,86]).

Tiempo para deterioro en el Global Health Status/Health-Related Quality of Life (GHS/HRQoL)

Con respecto al tiempo de deterioro en el GHS/HRQoL, se realizaron distintas evaluaciones basándose en el cuestionario de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) y el QLQ-BR23 los cuales sirvieron para evaluar función cognitiva, física, emocional y social. Estos se aplicaron en distintos momentos de los ciclos de tratamiento para la población ITT. No se encontró diferencia entre los brazos para tiempo de deterioro en GHS/HRQoL (HR= 0.97; 95% CI: [0.80-1.18]). La mediana de la KM estimada fue de 8.3 meses en el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel y 8.0 meses en el brazo de placebo + nab-paclitaxel. Las tasa de compleción en el grupo PD-L1 positivo para el tratamiento y los períodos de seguimiento fueron similares a las de la población ITT.

En la población evaluable de pacientes que fueron positivos para PD-L1, la TTD media en GHS /HRQoL fue de 8,2 meses en el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel frente a 6,4 meses en el brazo placebo + nab-paclitaxel; la HR fue de 0,94 (IC del 95%: [0,69-1,28]). Hubo una pequeña separación entre las dos curvas KM a los 4 meses en favor del brazo atezolizumab + nab-paclitaxel.

La HRQoL de los pacientes se mantuvo en ambos brazos de tratamiento, sin un deterioro clínicamente significativo en el cambio medio con respecto a los valores iniciales para la calidad de vida relacionada a salud observada en ambos brazos para ambas poblaciones a través del Ciclo 7. Un deterioro clínicamente significativo en la HRQoL solo se observó en ambos brazos después de que los pacientes suspendieron el tratamiento.

Análisis de eficacia en los subgrupos para PD-L1 positivos

El análisis exploratorio evaluó la expresión de PD-L1 en distintos subgrupos para ver si este o el estado de mutación de BRCA podrían influir en el beneficio clínico de la terapia en prueba. En el caso del subgrupo con PD-L1 positivo en células inmunes como biomarcador, el beneficio en OS y PFS fue consistente con los niveles de PD-L1 expresados. Se analizó además la eficacia de la terapia cuando el PD-L1 estaba expresado en células T CD8+. Hubo un alto grado de superposición entre las poblaciones de pacientes con CD8+ y PD-L1+ en células inmunes, con el 39% de los pacientes evaluables con ambos biomarcadores positivos, mientras que un 5% fue solo PD-L1+ en células inmunes y el 31% fue solo CD8+. Los resultados de este análisis demostraron que los pacientes con PFS y OS derivados de tumores CD8+ se benefician sólo si sus tumores también eran PD-L1+ en células inmunes, mientras que los pacientes con positividad para PD-L1 en células inmunes obtienen beneficios independientemente del estado de CD8+. En contraste, los pacientes con tumores CD8+ pero que carecen del estado de PD-L1- en células inmunes (PD-L1 IC negativo) no obtuvieron un beneficio de PFS o OS.

Las células infiltrantes tumorales (TILs, por sus siglas en inglés) presentes en el estroma han sido identificadas como biomarcadores para evaluar respuesta anticancerígena. El 11% de los pacientes eran TIL+ estromales solamente, el 20% eran PD-L1 IC + solamente, y el 21% eran positivos tanto para TIL estromales como PD-L1 en células inmunes. Los análisis adicionales mostraron que los pacientes con tumores TIL+ estromales se vieron beneficiados con la terapia sólo si sus tumores también eran PD-L1+ en células inmunes. En contraste, los pacientes con tumores TIL+ estromales pero que carecen del estado de PD-L1- (es decir, PD-L1 negativo) no demostraron un beneficio de OS y PFS. (71)

Algo que se debe tomar en cuenta es que los pacientes PD-L1 positivo con mTNBC tienen peor pronósticos que los pacientes PD-L1 negativo cuando son tratados con quimioterapia únicamente. Esto resalta el beneficio de añadir TECENTRIQ a la combinación. (71)

Tabla 1. Resumen de los resultados para el IMpassion 130

	ITT		PD-L1-Positive	
	pl+ nP N=451	atezo + nP N=451	pl + nP N=184	atezo + nP N=185
Co-Primary Endpoint: Investigator-Assessed Progression-Free Survival				
No. (%) of patients with events	378 (83.8%)	358 (79.4%)	157 (85.3%)	138 (74.6%)
Median, months	5.5	7.2	5.0	7.5
Stratified hazard ratio (95% CI) p-value (log-rank)	0.80 (0.69-0.92) 0.0025		0.62 (0.49-0.78) < 0.0001	
Co-Primary Endpoint: Overall Survival				

No. (%) of patients with events	208 (46.1%)	181 (40.1%)	88 (47.8%)	64 (34.6%)
Median, months	17.6	21.3	15.5	25.0
Stratified hazard ratio (95% CI) p-value (log-rank)	0.84 (0.69-1.02) 0.0840		0.62 (0.45-0.86) 0.0035*	
Secondary Endpoints: Objective Response Rate				
No. of evaluable patients	449	450	183	185
ORR, N (%)	206 (45.9%)	252 (56.0%)	78 (42.6%)	109 (58.9%)
Difference in ORR, % (95% CI) p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	10.1% (3.4%-16.8%) p = 0.0021		16.3% (5.7%-26.9%) p = 0.0016	
Secondary Endpoints: Duration of Response				
No. of evaluable patients	206	252	78	109
No. (%) of patients with events	154 (74.8%)	174 (69.0%)	59 (75.6%)	70 (64.2%)
Median, months	5.6	7.4	5.5	8.5
Unstratified hazard ratio (95% CI) p-value (log-rank)	0.78 (0.63-0.98) 0.0285		0.60 (0.43-0.86) 0.0047	
Secondary Endpoints: Time to Deterioration in Global Health Status/ HRQoL				
No of evaluable patients	397	403	158	164
No. (%) of patients with events	197 (49.6%)	210 (52.1%)	79 (50.0%)	91 (55.5%)
Median, months	8.0	8.3	6.4	8.2

Stratified hazard ratio (95% CI) p-value (log-rank)	0.97 (0.80-1.18) 0.7660	0.94 (0.69-1.28) 0.7077
--	----------------------------	----------------------------

NNT: Se encuentra pendiente agregar. El *Disease Area Team* de mama tiene un document facilitado por un estadístico el cual realizó los cálculos.

Perfil de seguridad:

La evaluación de seguridad se realizó en todos lo pacientes independientemente de su estado de PD-L1 pues los datos de seguridad de la población PD-L1 son consistentes con los de la población total. La cantidad de información obtenida al analizar a toda la población permite de alguna manera darle robustez y confiabilidad a los resultados de seguridad obtenidos. En general, TECENTRIQ en combinación con nab-paclitaxel fue bien tolerado, y el perfil de seguridad del régimen de tratamiento de combinación fue consistente con los riesgos conocidos de cada componente de tratamiento de estudio individual y TECENTRIQ en combinación con quimioterapia. No se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad para el régimen de combinación. (62)

La duración media del tratamiento con placebo / TECENTRIQ y nab-paclitaxel fue más prolongada en el grupo de atezolizumab + nab-paclitaxel en comparación con el brazo de placebo + nab-paclitaxel tanto en las poblaciones evaluables para seguridad (PD-L1 Y población general), con diferencia entre los brazos son más marcada en el grupo de pacientes PD-L1 positivos. Los datos de eventos adversos comunes y eventos adversos de interés especial (AESI, por sus siglas en inglés) mostraron un patrón consistente en términos del tipo, la frecuencia y la gravedad de los eventos en las poblaciones evaluables. Para esto, el perfil de seguridad fue generalmente concordante entre estas poblaciones.

Patients with indicated event — no. (%)	All Safety-Evaluable Patients	
	A-nabPx (n = 452) [†]	P-nabPx (n = 438)
Total deaths	181 (40.0)	203 (46.3)
AEs regardless of attribution		
Any-grade AEs	449 (99.3)	429 (97.9)
Grade 3–4 AEs	220 (48.7)	185 (42.2)
Grade 5 AE	6 (1.3)	3 (0.7)
Treatment-related AEs		
Treatment-related Grade 3–4 AEs	179 (39.6)	132 (30.1)
Treatment-related grade 5 adverse event	3 (0.7)	1 (0.2)
Serious AEs		
Serious AEs regardless of attribution	103 (22.8)	80 (18.3)
Treatment-related serious AEs	56 (12.4)	32 (7.3)
AEs leading to any treatment discontinuation		
AEs leading to discontinuation of atezolizumab or placebo	29 (6.4)	6 (1.4)
AEs leading to discontinuation of nab-paclitaxel	72 (15.9)	36 (8.2)
AEs leading to any dose reduction or interruption		
AEs leading to interruption of atezolizumab or placebo	139 (30.8)	103 (23.5)
AEs leading to dose reduction or interruption of nab-paclitaxel	195 (43.1)	172 (39.3)
Any-grade AESIs		
Grade 3–4 AESIs	259 (57.3)	183 (41.8)
Grade 3–4 AESIs	34 (7.5)	19 (4.3)

Fuente: Schmid et al, 2018

De esta tabla y del estudio se puede extraer los siguientes puntos claves en cuanto a seguridad:

- No hay compromiso de la efectividad del nab-paclitaxel al administrarlo en conjunto con el atezolizumab.
- Las reacciones adversas ocurrientes de todos los grados fueron las congruentes con las reacciones adversas de conocidas de cada tratamiento individual. Esto se extiende a todos los AE de grado reportados en el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel con una incidencia de $\pm 5\%$ de diferencia en relación con el brazo placebo + nab-paclitaxel (náuseas, tos, neutropenia, pirexia e hipotiroidismo)
- Más pacientes en el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel requirieron la interrupción de la dosis de placebo / TECENTRIQ debido a EA (30.8% vs. 23.5%); los eventos fueron generalmente manejables, como lo demuestra la frecuencia relativamente baja de la interrupción con placebo / TECENTRIQ (6.4% de atezolizumab + nab-paclitaxel frente a 1.4% placebo + nab-paclitaxel). Los eventos reportados para interrupción de tratamiento involucraron: neuropatía periférica, fatiga, deterioro general de la salud física y aumento de la AST.
- Eventos grado 5 presentados en los grupos se dieron en muy baja proporción (0.7% placebo + nab-paclitaxel y 1.3% en atezolizumab + nab-paclitaxel). Solo se presentó un evento que según el investigador estaba relacionado a Tecentriq para cada brazo: Falla hepática en el brazo de placebo + nab-paclitaxel y hepatitis autoinmune en el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel. Además más pacientes presentaron eventos adversos serios (SAEs; 22.8% vs. 18.3%).
- Más pacientes en el grupo de atezolizumab + nab-paclitaxel requirieron una interrupción de dosis debidos a eventos adversos (30.8% vs 23.5%); Los eventos fueron generalmente manejables mostrado por una baja frecuencia en la discontinuación (6.4% atezolizumab + nab-paclitaxel vs. 1.4% placebo + nab-paclitaxel).
- Rash inmunitario, hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis e insuficiencia suprarrenal fueron AESIs que ocurrieron a una tasa más alta en pacientes con atezolizumab + nab-paclitaxel. La mayoría de los AESI eran de grado 1 y 2 y fueron manejables. Asimismo, más pacientes recibieron corticosteroides sistémicos dentro de los 30 días del inicio de AESI en el grupo de atezolizumab + nab-paclitaxel (13,1%) que en el grupo de placebo + nab-paclitaxel (6,4%), con la mayoría de los AESI de grado 1 y 2 en intensidad máxima.
- En el brazo de atezolizumab + nab-paclitaxel, los pacientes de 65 años experimentaron mayores tasas de AE, SAE, AESI y AE de grado 3 y grado 4, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en comparación con los pacientes menores 65 años. Esto fue posiblemente debido a una exposición más prolongada por parte de la población mayor. Aun así, el perfil riesgo-beneficio no fue afectado para este subgrupo de pacientes.

Los datos de seguridad se revisaron para los pacientes positivos para PD-L1 en la población evaluable. La duración media del tratamiento con placebo / TECENTRIQ y nab-paclitaxel fue mayor en el brazo atezolizumab + nab-paclitaxel en comparación con el brazo placebo + nab-paclitaxel tanto en la población PD-L1 positiva y en las poblaciones evaluables de seguridad, con la diferencia entre los brazos más marcada en pacientes positivos para PD-L1. La exposición al nab-paclitaxel no se vio comprometida por la adición de TECENTRIQ en ambas poblaciones.

Los datos de AE y AESI muestran un patrón consistente en las poblaciones positivas para PD-L1 y en las poblaciones evaluables de seguridad en general y son en gran medida concordantes. El perfil de seguridad de TECENTRIQ en combinación con nab-paclitaxel es

consistente en la población positiva para PD-L1 y en las poblaciones en general evaluables de seguridad.

Análisis farmacoeconómico:

Carga del TNBC: Carga humanística, carga económica

Cáncer de mama triple negativo y su tratamiento afecta grandemente las vidas de los pacientes y de sus cuidadores. Los síntomas de la enfermedad metastásica, los carga de los tratamientos y la habilidad disminuida de los pacientes para sobrellevar un cáncer pueden afectar la calidad de vida de los pacientes, esto se puede medir al evaluar la HRQoL. La afectación en distintas dimensiones como por ejemplo: limitación del trabajo, actividades sociales / de ocio, niveles de energía, vida cotidiana y dimensiones físicas y funcionamiento psicológico (vergüenza / vergüenza, enojo, preocupación, depresión). (72)

Mujeres con cáncer de mama han reportado puntuaciones de HRQoL más bajas. Las puntuaciones bajas se ven uniformemente en los dominios de bienestar físico, social, emocional y funcional. Aproximadamente el 30% de los pacientes reportan actividades diarias deterioradas, además de una reducción de la HRQoL. Los predictores de calidad de vida además asocian una mayor rapidez de progresión, presencia de comorbilidades y problemas relacionados con la quimioterapia debido a sus toxicidades y demás aspectos que son traducidos en una disminución de la adherencia, eficacia y un aumento en costos en fin de tratar los eventos adversos. (73)

Con respecto a la carga económica para los sistemas de salud, el TNBC representa una utilización de recursos más alta para los sistemas de salud que otros subtipos de cáncer de mamá. Esto se traduce en mayor número de hospitalizaciones y más días en hospitalización. Los costos totales anuales de atención médica para mTNBC son significativamente más altos que para otros subtipos de cáncer de mama. (74) Por ejemplo, un estudio retrospectivo de la base de datos de reclamaciones con base en Estados Unidos Informó costos anuales más altos para pacientes hospitalizados en pacientes con TNBC / mTNBC avanzado en comparación con otros subtipos de cáncer de mama (\$ 8,395 frente a \$ 4,745; (35)). De manera similar, otro estudio con base en el mismo país reportó costos anuales más altos para pacientes hospitalizados (\$ 32,233 frente a \$ 13,834), costos anuales relacionados con el cáncer en la sala de emergencias (\$ 208 frente a \$ 58) y costos totales anuales por todas las causas (\$ 131,272 frente a \$ 109,865) en pacientes con TNBC avanzado / mTNBC en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. Además, los costos totales para el estadio IV (metastásica) TNBC son significativamente más altos que para el estadio III (costo promedio por paciente-mes [en 2013]: \$ 9,159 para pacientes con Etapa IV versus \$ 4,810 para pacientes con enfermedad en estadio III).(74)

En este caso se planteó un modelo predictivo tomando en cuenta la población de interés PD-L1 el cual incluyó un análisis de coste-efectividad. Estos estudios miden el coste incremental por unidad de efectividad clínica adicional obtenida. Para esto se usa la relación del coste efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) el cual describe mejor la relación del valor terapéutico añadido y el coste de oportunidad. (75) En este caso se incluye el caso base como proyección. Se incluye el paclitaxel como comparador para el nab-paclitaxel.

Caso base para el ICER

	Costos totales (£)	LYG Totales	QALYs totales	Incrementos en costos (£)	Incremento en LYG	Incremento QALYs	ICER (£)
Atezolizumab + nab- Paclitaxel	105,696	2.85	1.93				
Placebo + nab- Paclitaxel	31,943	1.62	1.11	73,754	1.23	0.82	90,321
Paclitaxel	23,548	1.58	1.06	82,148	1.27	0.87	94,730

ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality-adjusted life-year; LYG = life-year gained.

En este caso la terapia con nab-paclitaxel resultó ser costo-efectiva en comparación con el paclitaxel. Aun así queda pendiente un análisis más robusto que incluya algunos elementos importantes como los mencionados en NICE para medicamentos en la Unión Europea. Además, las mismas entidades evaluadores de tecnologías en salud de la región, deberían de poder realizar este tipo de análisis para poder mostrar datos de la región.

Conclusiones:

IMpassion 130 logró su objetivo primario de demostrar mejoras estadísticamente significativas en el PFS con la combinación de TECENTRIQ + nab-paclitaxel en relación con el placebo en combinación con nab-paclitaxel en la población ITT y en la PD-L1 positiva. La magnitud de la mejora también fue clínicamente significativa. El análisis de sensibilidad fue congruente con el resultado para ambas poblaciones (ITT y PD-L1).

En el caso de OS la magnitud de la mejora en la población PD-L1-positiva también fue altamente significativa clínicamente. Aunque la OS en la población PD-L1-positiva no pudo ser probada formalmente debido a que no se cruzó el límite preespecificado de significación estadística en la población ITT, el beneficio observado es consistente con las mejoras demostradas en todos los demás criterios de valoración de eficacia que se evaluaron. Los HRs para ambos endpoints son similares para ambas poblaciones ITT y PD-L1 sugiriendo de esta forma que el beneficio de TECENTRIQ persiste aun después del final del tratamiento. Los resultados de PFS y OS fueron respaldados por resultados de respuesta donde se observaron ORR numéricamente más altos y DOR más largos con la combinación de TECENTRIQ y nab-paclitaxel en comparación con placebo en combinación con nab-paclitaxel en las poblaciones ITT y PD-L1-positivas. La evaluación de ORR y DOR por IRC mostró resultados similares a las evaluaciones del investigador, lo que respalda aún más la solidez de los resultados.

En los análisis de biomarcadores exploratorios, una prueba de interacción que evaluó la correlación entre el efecto del tratamiento y el estado del biomarcador mostró que PD-L1 en las IC es un biomarcador predictivo para la selección de pacientes con mTNBC que pueden beneficiarse del tratamiento con atezolizumab + nab-paclitaxel. Los resultados de un análisis exploratorio de biomarcadores sugieren que el estado de PD-L1 IC es el más

robusto entre los biomarcadores predictivos evaluados (por ejemplo, células T CD8 +, TIL de estroma, etc.). Además, los resultados mostraron que el beneficio clínico observado en el subgrupo de pacientes positivos para PD-L1 fue independiente del estado de mutación BRCA1 / 2.

Así también la HRQoL se mantuvo durante la terapia y no hubo cambios clínicamente significativos en HRQoL ni en los síntomas relacionados con la enfermedad o el tratamiento mientras los pacientes recibieron atezolizumab + nabpaclitaxel o placebo + nabpaclitaxel. Esto es importante para resaltar el hecho de que a pesar del uso de las distintas combinaciones los perfiles de toxicidad no se ven alterados más de lo que lo hacen algunas otras combinaciones de terapias quimioterapéuticas lo cual puede resultar en disminución de la calidad de vida de los pacientes. Se observó deterioro de los pacientes clínicamente significativo al discontinuar las terapias lo cual le atribuye un beneficio al uso de la terapia sostenida si se toma en cuenta que hay toxicidad al usar terapias subsecuentes.

TECENTRIQ en combinación con nab-paclitaxel fue bien tolerado y el perfil de seguridad de la combinación fue consistente con los riesgos conocidos de cada componente de tratamiento individual. No se identificaron nuevas señales de seguridad. Los resultados de IMpassion130 representan un avance importante, dada la alta necesidad insatisfecha en mTNBC de nuevos agentes con nuevos mecanismos de acción que se pueden combinar con quimioterapia para mejorar los resultados. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que se producen durante el tratamiento con TECENTRIQ son reversibles con interrupciones de TECENTRIQ e iniciación de corticosteroides y / o cuidados de apoyo y, en el caso de toxicidades endocrinas, con reemplazo hormonal. La neutropenia y neuropatía periférica son asociadas a la quimioterapia y no a TECENTRIQ, aun así el manejo de estas reacciones está bien descritos en las guías de la NCCN y ESMO.

Todo esto respalda un perfil positivo de riesgo-beneficio para TECENTRIQ 840 mg q2w administrado en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m² qw3 /4 para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente no resecable o mTNBC cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 1 % y que no hayan recibido quimioterapia previa por enfermedad metastásica. Se espera además que el testing por inmunohistoquímica para PD-L1 se vuelva rutinario para uso en los hospitales.

Para más información se puede consultar el estudio IMpassion 130 y su protocolo.

Referencias:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2018;68(6):394–424.
2. Cancer today: Breast fact sheet [Internet]. Cancer Facts Sheets. 2018 [citado el 8 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
3. Ministerio de Salud de Costa Rica. Estadística de Cáncer - Registro Nacional Tumores [Internet]. 2019 [citado el 27 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>
4. Quirós Alpízar JL, Espinoza Morales K. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Med Leg Costa Rica.* marzo de 2017;34(1):59–72.

5. Cancer today [Internet]. [citado el 23 de mayo de 2019]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=188&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=#collapse-group-0-1
6. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Registro Nacional del Cáncer [Internet]. [citado el 23 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/general/boletin_2014_rncp_.pdf
7. Cancer today [Internet]. [citado el 23 de mayo de 2019]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=214&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=#collapse-group-0-1
8. INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL. REGISTRO HOSPITALARIO DE CÁNCER- BOLETÍN 2016 [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ion.gob.pa/site/wp-content/uploads/2018/03/BOLETIN-2016.pdf>
9. Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez (INCAR). Indicadores Estadísticos y Epidemiológicos 2017-2018 (República Dominicana) [Internet]. Editora Búho S.R.L.; 2018. Disponible en: <http://www.incart.gob.do/incart/wp-content/uploads/2018/10/Anuario-Incart-final-integrado-v6.0.pdf>
10. Dra. Berta Sam Colop. MPH, MSc. Análisis de Situación: Enfermedades No Transmisibles 2017- Guatemala [Internet]. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2017. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202018/Enfermedades%20No%20Transmisibles/Analisis%20anual%20ENT%202017.pdf>
11. Ministerio de Salud de El Salvador. Principales causas de mortalidad ocurridas en la Red de Hospitales del MINSAL [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/DVS/causas_frecuentes2017/Causas_mas_Frecuentes_de_mortalidad_2017.pdf
12. Pineda F. OPS/OMS El Salvador - Cáncer de mama es la cuarta causa de muerte en la mujer salvadoreña | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado el 23 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/els/index.php?option=com_content&view=article&id=120:cancer-mama-cuarta-causa-muerte-mujer-salvadorena&Itemid=291
13. Ministerio de Salud de El Salvador. Diagnóstico situacional del cáncer en El Salvador [Internet]. 2015. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/otrosdoc/Diagnostico_situacional_del_cancer_en_el_salvador.pdf
14. Risk Factors [Internet]. National Cancer Institute. 2015 [citado el 24 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
15. Aysola K, Desai A, Welch C, Xu J, Qin Y, Reddy V, et al. Triple Negative Breast Cancer – An Overview. Hered Genet Curr Res [Internet]. 2013 [citado el 24 de mayo de 2019];2013(Suppl 2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181680/>

16. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(5):1483–507.
17. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Breast Cancer. 1.2019 [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
18. Jerônimo AF de A, Freitas ÂGQ, Weller M, Jerônimo AF de A, Freitas ÂGQ, Weller M. Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. *Ciênc Amp Saúde Coletiva.* enero de 2017;22(1):135–49.
19. Barnett C, Boehnke M, Esteva F. Breast Cancer | Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical [Internet]. McGraw-Hill; 2014 [citado el 24 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1861§ionid=14607463>
20. Breast Cancer | Breast Cancer Information & Overview [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>
21. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* febrero de 2016;293(2):247–69.
22. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health.* abril de 2015;11(2):59–66.
23. Brewster AM, Chavez-MacGregor M, Brown P. Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry. *Lancet Oncol.* diciembre de 2014;15(13):e625-634.
24. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res BCR.* el 16 de abril de 2015;17:56.
25. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar.* agosto de 2011;34(2):219–33.
26. Schwartz KL, Simon MS, Bylsma LC, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, Schultz NM, et al. Clinical and economic burden associated with stage III to IV triple-negative breast cancer: A SEER-Medicare historical cohort study in elderly women in the United States. *Cancer.* el 15 de mayo de 2018;124(10):2104–14.
27. Jitariu A-A, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: the kiss of death. *Oncotarget.* el 7 de abril de 2017;8(28):46652–62.
28. Breast Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2015 [citado el 24 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp>
29. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* el 1 de agosto de 2018;29(8):1634–57.
30. Cancer Facts & Figures 2018 | American Cancer Society [Internet]. [citado el 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>
31. Tan A, editor. Triple-Negative Breast Cancer: A Clinician's Guide [Internet]. Springer International Publishing; 2018 [citado el 25 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783319699790>
32. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* julio de 2010;134(7):e48-72.
33. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society

- of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*. noviembre de 2018;142(11):1364–82.
34. Urru SAM, Gallus S, Bosetti C, Moi T, Medda R, Sollai E, et al. Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients. *BMC Cancer*. el 8 de enero de 2018;18(1):56.
 35. Baser O, Wei W, Henk HJ, Teitelbaum A, Xie L. Patient survival and healthcare utilization costs after diagnosis of triple-negative breast cancer in a United States managed care cancer registry. *Curr Med Res Opin*. marzo de 2012;28(3):419–28.
 36. André F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. agosto de 2012;23 Suppl 6:vi46-51.
 37. Criscitiello C, Azim HA, Schouten PC, Linn SC, Sotiriou C. Understanding the biology of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. agosto de 2012;23 Suppl 6:vi13-18.
 38. Shi Y, Jin J, Ji W, Guan X. Therapeutic landscape in mutational triple negative breast cancer. *Mol Cancer* [Internet]. el 14 de julio de 2018 [citado el 25 de mayo de 2019];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046102/>
 39. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast Edinb Scotl*. junio de 2018;39:131–8.
 40. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. el 15 de abril de 2009;(2):CD003372.
 41. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. el 20 de agosto de 2008;26(24):3950–7.
 42. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. el 15 de febrero de 2003;21(4):588–92.
 43. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. el 15 de junio de 2002;20(12):2812–23.
 44. Miles D, Cameron D, Hilton M, Garcia J, O'Shaughnessy J. Overall survival in MERiDiAN, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial evaluating first-line bevacizumab plus paclitaxel for HER2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;90:153–5.
 45. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. el 10 de octubre de 2014;32(29):3307–29.
 46. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. el 1 de enero de 2015;121(1):8–16.
 47. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. julio de 2011;121(7):2750–67.
 48. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 de 2017;389(10066):255–65.
 49. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma

- who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* el 7 de mayo de 2016;387(10031):1909–20.
50. Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, Pastor S, Truneh A, Nunès J, et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1. *Int Immunol.* agosto de 2010;22(8):651–60.
51. Thompson E, Taube JM, Elwood H, Sharma R, Meeker A, Warzecha HN, et al. The immune microenvironment of breast ductal carcinoma in situ. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* marzo de 2016;29(3):249–58.
52. Patil S, Rao RS, Majumdar B. T-cell Exhaustion and Cancer Immunotherapy. *J Int Oral Health JIOH.* agosto de 2015;7(8):i–ii.
53. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* el 25 de julio de 2013;39(1):1–10.
54. Pardoll AM. Cancer and Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. *Semin Oncol.* el 1 de agosto de 2015;42(4):523–38.
55. TECENTRIQ (atezolizumab). US Prescribing Information [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761034s010lbl.pdf
56. Liu Z, Li M, Jiang Z, Wang X. A Comprehensive Immunologic Portrait of Triple-Negative Breast Cancer. *Transl Oncol.* abril de 2018;11(2):311–29.
57. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey J-M, et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* febrero de 2019;27(2):92–100.
58. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay (CE IVD) [Internet]. [citado el 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp142-assay2.html#productSpecs>
59. EMA. ABRAXANE®- Summary of Product Characteristics [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_en.pdf
60. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* el 1 de marzo de 2018;4(3):302–8.
61. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang C-W, et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol.* el 19 de octubre de 2018;
62. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* el 29 de noviembre de 2018;379(22):2108–21.
63. Research C for DE and. FDA approves atezolizumab with chemotherapy and bevacizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC. FDA [Internet]. el 14 de diciembre de 2018 [citado el 26 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/fda-approves-atezolizumab-chemotherapy-and-bevacizumab-first-line-treatment-metastatic-non-squamous>
64. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products (Atezolizumab) [Internet]. [citado el 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=761034>
65. FDA. ABRAXANE® Injection. US Prescribing Information [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021660s037lbl.pdf
66. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* el 27 de noviembre de 2014;515(7528):563–7.

67. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithen FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. el 27 de noviembre de 2014;515(7528):558–62.
68. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2018;24(6):749–57.
69. Buisseret L, Garaud S, de Wind A, Van den Eynden G, Boisson A, Solinas C, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte composition, organization and PD-1/ PD-L1 expression are linked in breast cancer. *Oncoimmunology*. 2017;6(1):e1257452.
70. Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, Ye X, Lu Y, Meeker A, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol*. enero de 2016;47(1):52–63.
71. Emens LA, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, Iwata H, et al. Abstract GS1-04: IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. el 15 de febrero de 2019;79(4 Supplement):GS1-04-GS1-04.
72. Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. *J Pain Symptom Manage*. abril de 2012;43(4):747–58.
73. Kent EE, Malinoff R, Rozjabek HM, Ambs A, Clauser SB, Topor MA, et al. Revisiting the Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Registry and Medicare Health Outcomes Survey (SEER-MHOS) Linked Data Resource for Patient-Reported Outcomes Research in Older Adults with Cancer. *J Am Geriatr Soc*. enero de 2016;64(1):186–92.
74. Naidoo S, Friedman ML, Paly VF, Hansen R, Sidhu MK, Smith I. Targeted literature review of advanced/metastatic triple-negative breast cancer burden of illness. En Boston, Massachusetts, USA.; 2017.
75. Febrer i Carretero L, Iglesias García C, Mercadal Dalmau J, Ribera Pibernat M. Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel*. el 1 de abril de 2005;20(4):172–6.

Anexo 4. Evidencia de las encuestas para evaluar utilidad del dossier de entrectinib en NSCLC ROS1+ y del dossier de atezolizumab en SCLC.

Evaluación interna del proyecto dossier: Entrectinib como primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas para casos ROS1 positivos.

El presente documento forma parte del Trabajo Final de Graduación del pasante de Medical Affairs en Roche CAC Jose Pablo Zúñiga Villalobos y tiene como intención evaluar la utilidad del documento Dossier: entrectinib en NSCLC ROS1+, con el fin de recibir feedback de parte de los integrantes del Disease Area Team pertinente para su mejora. El documento incluye aspectos relacionados con la calidad de contenido, el formato y la adaptabilidad entre otros aspectos y no tomará más 10 minutos su compleción. La información es de carácter confidencial y únicamente se utilizarán las respuestas en la presentación del proyecto en la Universidad de Costa Rica.

Calidad del Diseño

Esta sección es referida a la facilidad de lectura y exploración del documento.

[PREGUNTAS](#)

[RESPUESTAS](#)

Evaluación interna del proyecto dossier: Atezolizumab en pacientes con SCLC en estadio extensivo

El presente documento forma parte del Trabajo Final de Graduación del pasante de Medical Affairs en Roche Servicios S.A Jose Pablo Zúñiga Villalobos y tiene como intención evaluar la utilidad del documento Dossier: Atezolizumab en combinación con carboplatino para pacientes con SCLC en estadio extensivo, con el fin de recibir feedback de parte de los integrantes del Disease Area Team pertinente para su mejora. El documento incluye aspectos relacionados con la calidad de contenido, el formato y la adaptabilidad entre otros aspectos y no tomará más 10 minutos su compleción. La información es de carácter confidencial y únicamente se utilizarán las respuestas en la presentación del proyecto en la Universidad de Costa Rica.

Calidad del Diseño

Esta sección es referida a la facilidad de lectura y exploración del documento.

Anexo 5. Encuesta para terapia de preferencia en TNBC

Terapia de preferencia en cáncer de mama triple negativo (TNBC)

El presente documento surge a raíz de una alianza en la Universidad de Costa Rica y Roche servicios S.A CAC y tiene como objetivo determinar cuál es la tendencia prescriptora actual por parte de médicos oncólogos en cuanto al cáncer de mama triple negativo en los países Costa Rica, Panamá, República Dominicana Guatemala y El Salvador, esto con el fin de utilizar los datos en la presentación final del pasante de Medical Affairs Jose Pablo Zúñiga Villalobos. La información brindada se mantendrá anónima, confidencial y será usada únicamente por la Universidad de Costa Rica para fines de investigación. Le tomará un aproximado de 5 minutos completarla.

1. Seleccione el país en que ofrece servicios médicos oncológicos: *

- Costa Rica
- Panamá
- República Dominicana
- Guatemala
- El Salvador

2. Sector en el que brinda servicios: *

- Público
- Privado
- Ambos

...

3. De acuerdo con el nivel de preferencia y nivel de prescripción, seleccione los medicamentos que utiliza para tratar el cáncer de mama triple negativo (TNBC) en primera línea (Mueva la barra para ver todas la opciones) :

	Doxur...	Paclit...	Nab-p...	Capec...	Gemci...	Vinore...	Eribuli...	Inhibid...	Atezol...	Ciclof...	Docet...	Ixabep...
Primer...	<input type="radio"/>											
Segun...	<input type="radio"/>											
Tercer...	<input type="radio"/>											
Cuarta...	<input type="radio"/>											

4. En caso de utilizar medicamentos en esquemas combinados indique cuál es su esquema de preferencia:

- Doxorubicina + ciclofosfamida (AC)
- Epirubicina + ciclofosfamida (EC)
- Ciclofosfamida + metotrexate + 5-fluorouracilo (CMP)
- Capecitabina + docetaxel
- Paclitaxel + gemcitabina (GT)
- Gemcitabina + carboplatino
- Paclitaxel + bevacizumab

5. En su experiencia, ¿cuál ha sido la sobrevida de sus pacientes, utilizando la terapia de mayor preferencia? *

- 0 a 6 meses
- 7 a 12 meses