



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS AVANZADO, IRRESECABLE, CON PROGRESION A DOS LÍNEAS DE TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2019



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

EQUIPO REDACTOR:



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



CONFLICTO DE INTERÉS



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



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con carcinoma renal de células claras avanzado, irresecable, con progresión a dos líneas de terapia anti-angiogénica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 045-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
	CCR	Carcinoma de células renales
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
	EA	Evento adverso
	ECA	Ensayo controlado aleatorizado
	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
	EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
	EMA	European Medicines Agency
	ESMO	European Society for Medical Oncology
	ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
	FDA	Food and Drug Administration
	FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
	GPC	Guía de práctica clínica
	IC	Intervalo de confianza
	IgG4	Inmunoglobulina G4
	INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú
	KPS	Karnofsky Performance Score
	MA	Meta-análisis
	MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
	NHS	National Health Service
	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
	pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
	PD-1	Receptor de la proteína de muerte celular programada 1
	PD-L1	Ligando 1 del receptor de la proteína de muerte celular programada

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS AVANZADO, IRRESECCABLE,
CON PROGRESION A DOS LÍNEAS DE TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA

RS	Revisión sistemática
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SG	Sobrevida global



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN.....	10
A. ANTECEDENTES	10
B. ASPECTOS GENERALES.....	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB	12
III. METODOLOGÍA.....	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	17
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
i. Guías de práctica clínica	19
ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias	23
iii. Ensayos clínicos.....	26
V. DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES	38
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	44



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2 % al 3 % de todas las neoplasias malignas en los adultos y la gran mayoría corresponde al subtipo histológico de células claras (CCRcc) (cerca del 75 %). Alrededor del 30 % de los pacientes con CCRcc se presentan en estadios avanzados al momento del diagnóstico. Además, en el 90 % de estos tumores existe un aumento de la señal angiogénica (mutación que activa el factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF). En ese sentido, los tratamientos actuales están dirigidos a inhibir la señal del VEGF con el uso de la terapia anti-angiogénica (e. g. inhibidores de tirosina quinasa [sunitinib, sorafenib, axitinib] o anticuerpos monoclonales contra el receptor del VEGF [bevacizumab]).
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con sunitinib como terapia anti-angiogénica para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCRcc avanzado. Luego de la progresión o intolerancia, se opta por el uso de la mejor terapia de soporte paliativo (MTSP) dado que no existe otra alternativa de tratamiento. No obstante, existen algunos pacientes que pueden haber recibido otra terapia anti-angiogénica fuera de la institución como tratamiento de segunda línea luego de progresión a terapia de primera línea. Así, los especialistas han solicitado la evaluación de nivolumab como una alternativa a la MTSP para los pacientes con CCRcc avanzado que hayan recibido dos líneas de tratamiento con terapia anti-angiogénica, sustentando que nivolumab ofrecería un beneficio adicional con respecto a la sobrevida global.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de nivolumab en comparación con la MTSP en pacientes con CCRcc avanzado, irreseccable, con progresión a dos líneas de tratamiento sistémico con terapia anti-angiogénica.
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura disponible a octubre del 2019, se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos, *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y *European Association of Urology* (EAU) de Europa; tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), una de *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, una de *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) de Canadá y una de *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido; así como dos publicaciones del ensayo clínico aleatorizado (ECA) pivotal CheckMate 025 (Motzer et al., 2015 y Cella et al., 2016).
- Las guías de NCCN y EAU recomiendan nivolumab como tratamiento de la población de la pregunta PICO, mientras que ESMO recomienda que este grupo de pacientes sean reclutados en un ECA. Además, NCCN recomienda la MTSP



en los pacientes que no son candidatos para recibir terapia subsecuente. Las recomendaciones de nivolumab se basaron en el ECA CheckMate 025.



- Las tres ETS incluidas recomendaron el uso de nivolumab para los pacientes con CCR avanzado luego de dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica, uso condicionado a un descuento sobre el precio del medicamento acordado de manera confidencial con el laboratorio que lo manufactura. Sin embargo, estas recomendaciones no pueden transferirse directamente al contexto de EsSalud, dado que las características de los sistemas de salud de estos países y su contexto difieren al nuestro.



- El ECA pivotal CheckMate 025 es un estudio de etiqueta abierta, fase III, multicéntrico, financiado por *Bristol-Myers Squibb*, en el cual compararon nivolumab con everolimus en 821 pacientes adultos con CCRcc avanzado y con progresión a una (72 %) o dos (28 %) líneas de terapia anti-angiogénica. Cabe indicar que la aleatorización se realizó de manera estratificada según el número de terapias anti-angiogénicas previas (uno vs. dos). El desenlace primario fue la sobrevida global (SG), los desenlaces secundarios fueron la sobrevida libre de progresión (SLP), la calidad de vida y los eventos adversos (EA). Dicho ensayo constituye evidencia indirecta dado que la población de la pregunta PICO está representada sólo por el 28 % de los pacientes incluidos en el estudio; de igual manera, el comprador, everolimus, no corresponde al comparador de la pregunta PICO (i. e. MTSP). La información disponible en la actualidad corresponde a un análisis interino con datos prematuros de SG.



- Los resultados de SG en la población total del estudio CheckMate 025, luego de un período mínimo de seguimiento de 14 meses, fueron evaluados previamente en el Dictamen preliminar N°017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Debido a que los resultados obtenidos de SG provinieron de un análisis interino, en dicho Dictamen Preliminar, el Equipo Técnico del IETSI realizó el ajuste por sobreestimación (Bassler et al., 2010). Así, se obtuvo un IC 95% para el riesgo relativo [RR] que no mostró diferencias estadísticamente significativas (IC 95 % para ECA truncado entre 1.10 a 1.31) entre nivolumab y everolimus en la población total del estudio. En el presente dictamen se incluyó además el análisis exploratorio realizado en el ECA CheckMate 025 en el subgrupo de pacientes con CCRcc avanzado que habían recibido dos líneas de terapia anti-angiogénica previa (población de interés del presente dictamen). Así, en dicho subgrupo no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y everolimus en la SG (HR 0.89, IC 95 % 0.61 – 1.29, valor de p no significativo).
- Si bien no se reportaron los resultados de calidad de vida y de EA en la población de interés, en la población total del estudio (con una o dos líneas de terapia anti-angiogénica previa) no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la

calidad de vida, ni diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que presentaron EA serios, EA totales, ni en la discontinuación del tratamiento a causa de EA.



- Para asumir una comparación indirecta entre nivolumab y la MTSP, el Equipo Técnico del IETSI tuvo en cuenta los resultados generales del estudio CheckMate 025 (nivolumab en comparación con everolimus, evaluado previamente en el Dictamen preliminar N°017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017) y el estudio RECORD-1 (everolimus en comparación con la MTSP, evaluado previamente en el Dictamen preliminar N°004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017), utilizando everolimus como comparador en común. Ambos estudios presentaron similares criterios de selección de la muestra, los cuales fueron pacientes con CCRcc avanzado con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica, y similares proporciones de pacientes que calzan de manera exacta a la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar (26 % y 28 % de las poblaciones totales de los ECA RECORD-1 y CheckMate 025, respectivamente).



- Así, según el Dictamen Preliminar N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, en el ECA RECORD-1, everolimus no mostró una ganancia en la SG y la calidad de vida en comparación con la MTSP, mientras que se le asoció con una mayor tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA, en la población total del estudio. Asimismo, según el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, los resultados generales del ECA CheckMate 025 no mostraron diferencias entre nivolumab y everolimus en términos de SG (en el RR corregido por sobrestimación), calidad de vida ni EA en la población total del estudio. Debido al similar perfil de seguridad observado entre nivolumab y everolimus, se esperaría que, al igual que everolimus en el ECA RECORD-1, nivolumab también presente una mayor tasa de discontinuación del tratamiento por EA en comparación con la MTSP en los pacientes con CCRcc avanzado con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica. Es de tener en cuenta que la población de interés del presente dictamen preliminar está representada por cerca del 26 % y 28 % de la población total de los ECA RECORD-1 y CheckMate 025, respectivamente. Por otro lo mencionado previamente, no es posible determinar un balance riesgo beneficio favorable para nivolumab, en comparación con la MTSP, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



- Así, con la evidencia actualmente disponible y considerando el alto costo de nivolumab (costo anual por paciente de S/ 323,584.80), no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable, ya que la aprobación de uso de nivolumab significaría la derivación de los recursos de la institución para la adquisición de una tecnología de beneficio incierto, poniendo en riesgo la financiación de otras intervenciones que ofrecen un beneficio para la salud de los asegurados. Esto

debido a no se ha podido demostrar que nivolumab ofrezca un beneficio en desenlaces clínicamente relevantes como la SG y la calidad de vida en la población de la pregunta PICO de interés. Además, no se ha demostrado que nivolumab presente un mejor perfil de seguridad que la MTSP. Estos hallazgos impiden una recomendación a favor del uso de nivolumab pueda ser respaldada técnicamente.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de los pacientes con CCRcc avanzado, irreseccable, con progresión a dos líneas de tratamiento con terapia anti-angiogénica.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales de células claras (CCRcc) avanzado, irreseccable, con progresión de enfermedad a dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica, en comparación con la mejor terapia de soporte paliativo (MTSP). Así, el Dr. Atilio Romero Pineda de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico nivolumab según la siguiente pregunta PICO.

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales estadio IV que recibieron más de una primera línea de tratamiento, ECOG 0-2, en mayores de 18 años
I	Nivolumab 3mg/kg IV cada 2 semanas
C	Everolimus
O	1. Aumento de supervivencia global 25 meses vs. 19.6 meses 2. Mejora de calidad de vida



La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud junto con el médico oncólogo Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez, médico oncólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y se plantearon ajustes con la finalidad de satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Así, se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:



Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma renal de células claras avanzado [∞] , irreseccable, con progresión de enfermedad a dos líneas de terapia anti-angiogénica [†] .
I	Nivolumab
C	Mejor terapia de soporte paliativo
O	1. Supervivencia global* 2. Calidad de vida 3. Eventos adversos

[∞] CCRcc estadio IV del sistema de clasificación de *Tumor, Lymph Nodes, and Distant Metastasis* (TNM).

[†] Incluyen las dos opciones de terapia anti-angiogénica. Una de ellas está disponible en EsSalud (un inhibidor de la tirosina quinasa, sunitinib). El otro es un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (bevacizumab), el cual fue usado en el paciente que inspiró la solicitud.

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

B. ASPECTOS GENERALES

El carcinoma de células renales (CCR) es un tumor con una incidencia de 330.000 casos anuales en el mundo, y una mortalidad anual de 140.000 personas. La incidencia ha ido aumentando en los últimos años, y actualmente es la causa del 2 % al 3 % de todas las neoplasias malignas en adultos (Zarrabi, Fang, & Wu, 2017).

De acuerdo al estadio de la enfermedad, el CCR se clasifica¹ como enfermedad localizada o en estadios IA, IB, II y III, o enfermedad avanzada (estadio IV) que incluye el estado de propagación del tumor fuera de la fascia de Gerota o hacia la glándula suprarrenal ipsilateral (T4) y la enfermedad metastásica (M1). Al momento del diagnóstico, cerca del 30 % de los casos con CCR se presenta en estadios avanzados y en estos pacientes, la tasa de supervivencia global (SG) a los 5 años es aproximadamente del 8 % (Zarrabi et al., 2017).

El tipo histológico más frecuente de CCR es el de células claras (CCRcc), que representa el 75 % de los tumores renales y se origina preferentemente en el túbulo contorneado proximal de la nefrona. El CCRcc presenta un potencial angiogénico importante debido a la activación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El aumento de señal del VEGF se encuentra en cerca del 90 % de los CCRcc esporádicos y es causada por una mutación que inactiva el gen supresor de von Hippel – Lindau (Malouf, Flippot, & Khayat, 2016).

De ahí que, el tratamiento de primera línea contra el CCRcc avanzado es la terapia dirigida contra la vía de la angiogénesis o anti-VEGF (i. e. terapia anti-angiogénica), la cual consiste en el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor VEGF, tal como sunitinib, pazopanib y axitinib, así como el anticuerpo monoclonal contra el receptor VEGF, bevacizumab, en asociación con interferón alfa (Malouf et al., 2016). El tratamiento de elección es sunitinib, luego de la progresión o intolerancia se puede optar por el uso de terapias anti-angiogénicas que no hayan sido utilizadas como primera línea, como el inhibidor de la rapamicina everolimus o la inmunoterapia con nivolumab. Respecto a nivolumab, éste ya ha sido evaluado anteriormente por el Equipo Técnico del IETSI en un contexto de segunda línea y no se encontró una mejora en la SG luego de la progresión a sunitinib, comparado con la MTSP (IETSI-EsSalud, 2017b).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud dispone como terapia anti-angiogénica para el tratamiento del CCRcc avanzado a sunitinib, el cual es utilizado como tratamiento de primera línea. En caso de progresión a sunitinib, se opta por la MTSP. Esta última también es utilizada en los pacientes con pobre pronóstico. Entre los medicamentos disponibles dentro de la MTSP se encuentra la inmunoterapia con interferón alfa y la terapia para el manejo del dolor. Por otro lado, algunos pacientes tal como el paciente que inspiró la solicitud al IETSI, pueden recibir otras terapias anti-angiogénicas de forma

¹ Según el sistema de clasificación de *Tumor, Lymph Nodes, and Distant Metastasis*.



particular como tratamiento de segunda línea (tal como bevacizumab, en asociación con interferón alfa), a pesar que en EsSalud no está aprobada la terapia anti-angiogénica de segunda línea para esta condición clínica. En ese sentido, los médicos especialistas han solicitado la evaluación del uso de nivolumab como una alternativa a la MTSP para los pacientes con CCRcc avanzado luego de progresión a dos líneas de tratamiento sistémico con terapia anti-angiogénica, sustentando que nivolumab ofrecería una ventaja sobre la sobrevida global y la tasa de eventos adversos.

En ese sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de nivolumab, comparado con la MTSP, en los pacientes con CCRcc avanzado y progresión a dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB



Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo Inmunoglobulina G4 (IgG4) que potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T al bloquear el receptor PD-1 y así impedir su interacción con sus ligandos PD-L1 y el PD-L2. Las células tumorales y otras células en el ambiente tumoral producen ligandos PD-L1 y PD-L2, los que tras acoplarse con el receptor PD-1 en los linfocitos T, inhiben la proliferación de estos linfocitos y reducen la secreción de citoquinas, es decir, se inhibe la respuesta inmune antitumoral. Es por ello que nivolumab actúa al incrementar la respuesta inmunológica contra el cáncer (inmunoterapia) (Shrimali, Janik, Abu-Eid, Mkrtychyan, & Khleif, 2015).



Tanto la *Food and Drug Administration (FDA)* (FDA, Food and Drug Administration, 2018) como la *European Medicines Agency (EMA)* (EMA, European Medicines Agency, 2017) aprobaron nivolumab (de la compañía *Bristol-Myers Squibb*) en 2015 y 2016, respectivamente, para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado que han recibido terapia previa. En el caso de la FDA, ésta especifica el uso previo de terapia anti-angiogénica. En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de nivolumab desde el 2015 hasta noviembre del 2020, con número de registro RSBE01028, y bajo el nombre comercial Opdivo 10 mg/mL inyectable a una dosis de 240 mg cada dos semanas, para el tratamiento de pacientes adultos con CCR avanzado que han recibido terapia anti-angiogénica previa, hasta progresión o toxicidad inaceptable (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2018).

La información oficial del inserto de nivolumab no reporta contraindicaciones. Los eventos adversos (EA) se presentan en alrededor del 20 % de pacientes e incluyen: fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, náuseas, astenia, tos, disnea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, dolor de cabeza y dolor abdominal. No se han reportado interacciones con otros fármacos (FDA, Food and Drug Administration, 2018).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS AVANZADO, IRRESECABLE,
CON PROGRESION A DOS LÍNEAS DE TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA

En EsSalud, el costo de adquisición de nivolumab es de S/ 2,247.12² por un vial de 4 mL (40 mg). Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, con la dosis de 240 mg cada dos semanas para el tratamiento de un paciente adulto, se necesitaría en promedio 06 viales por paciente por dosis, por lo que el precio ascendería a S/ 13,482.70 por dosis de tratamiento. En consecuencia, el costo anual por paciente sería de S/ 323,584.80.



² De acuerdo al Sistema Informático SAP de EsSalud.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del nivolumab para pacientes con CCRcc avanzado, irreseccable, con progresión a dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica (i. e. inhibidores de la tirosina quinasa del receptor VEGF o anticuerpo monoclonal anti-VEGF); comparado con la mejor terapia de soporte paliativo. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

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

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH³, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la

³ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 29 de octubre del 2019.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 y 2 del material suplementario.

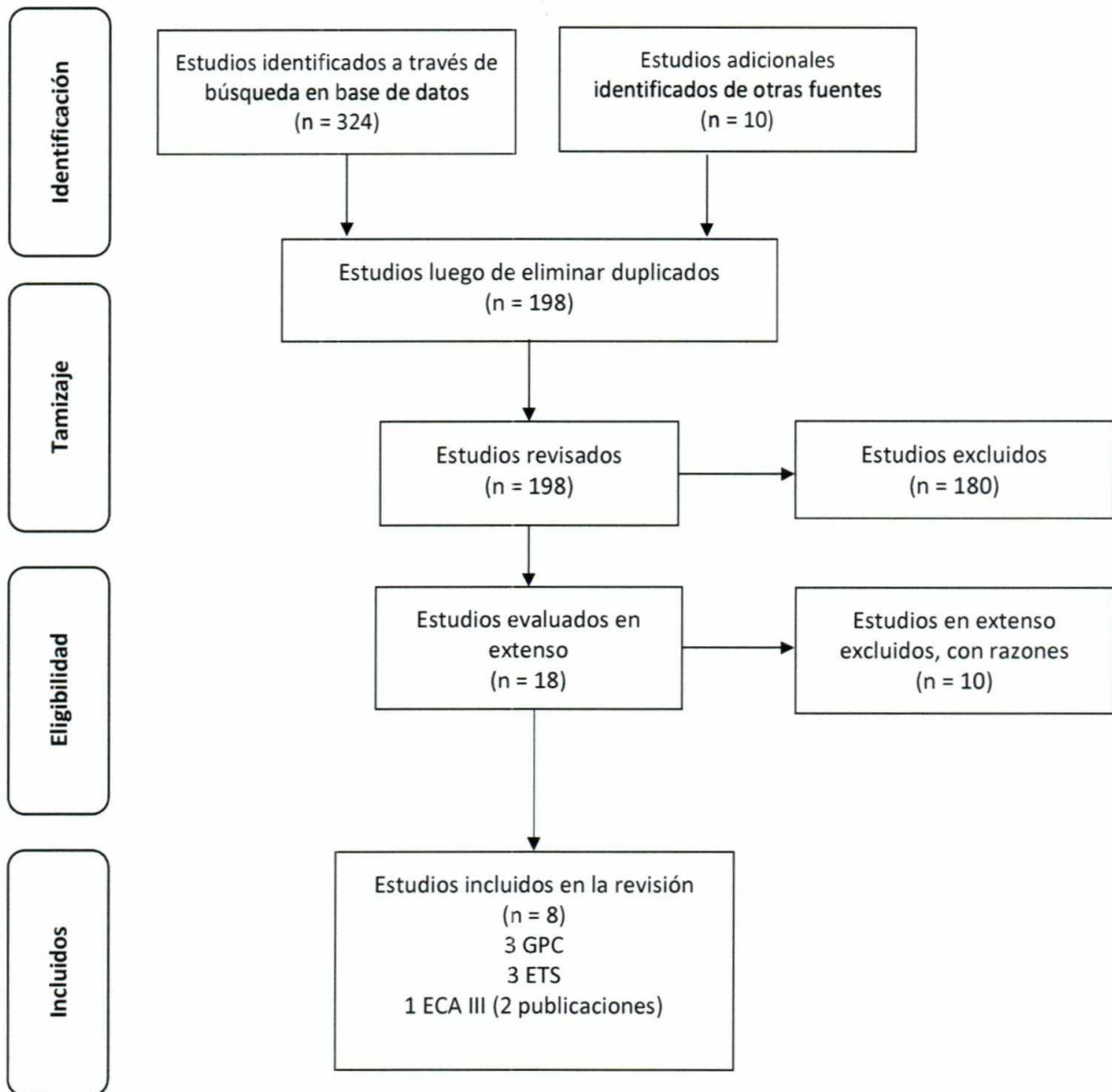
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

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

La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías que utilizaron un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. La búsqueda estuvo limitada a las publicaciones de menos de cuatro años de antigüedad (fecha de publicación del ECA pivotal de nivolumab como tratamiento para el CCR avanzado).

IV. RESULTADOS

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



Abreviaturas: n=número; RS: revisión sistemática; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de nivolumab como tratamiento de pacientes con CCRcc avanzado, irresecable, con progresión a dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica; comparado con la MTSP. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer (Version 3.2019 – February 6, 2019).*(Motzer et al., 2019)
- *European Society for Medical Oncology (ESMO). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.*(B Escudier et al., 2019)
- *European Association of Urology (EAU). European Association of Urology Guidelines for Clear Cell Renal Cancers That Are Resistant to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Targeted Therapy.*(Ljungberg et al., 2017)

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). SEOM clinical guidelines for the treatment renal cell carcinoma (2014)* (Bellmunt et al., 2014). Se excluyó la guía de SEOM por tener una fecha de antigüedad mayor de 4 años.
- *Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Renal En el Adulto (2013)* (IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013). Se excluyó la guía del IMSS por tener una fecha de antigüedad mayor de 4 años.
- *Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de práctica clínica de neoplasias malignas de riñón, excepto de la pelvis renal (2013)* (INEN, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2013). Se excluyó la guía del INEN por tener una fecha de antigüedad mayor de 4 años.
- *Sociedad Colombiana de Urología (SCU). Guía de manejo del carcinoma de célula renales (2016)* (Quiroga Matamoros et al., 2016). Se excluyó la guía de



SCU debido a que no brinda recomendaciones específicas para la población de la pregunta PICO.



Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC). Re-Submission. Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo ®) SMC N° 1188/16. (2017) (SMC, Scottish Medicines Consortium, 2017).*
- *Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). (2016) (pCODR, Pan Canadian Oncology Drug Review, 2016).*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma (2016). (NICE, National Institute for Health Care Excellence, 2016).*



Revisiones sistemáticas y Meta-análisis:

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

Las siguientes RS fueron utilizadas como fuente de estudios primarios y permitieron identificar al ECA CheckMate 025 como el único estudio que brinda información de relevancia en relación a la pregunta PICO. Este ECA fue evaluado en extenso en el presente dictamen.



- *Unverzagt et al., 2017. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review) (Unverzagt et al., 2017).*
- *Rijnders et al., 2017. Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers. (Rijnders, de Wit, Boormans, Lolkema, & van der Veldt, 2017)*
- *Lyu et al., 2018. Systematic review on the efficacy and safety of immune checkpoint inhibition in renal cell carcinoma (Lyu et al., 2018).*

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- *Motzer et al., 2015. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma (Motzer et al., 2015).*

- Cella et al., 2016. *Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial* (Cella et al., 2016).



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Tomita et al., 2017. *Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study* (Tomita et al., 2017).

Corresponde a un análisis por subgrupo derivado del ECA CheckMate 025, en el que se evaluaron los desenlaces primarios y secundarios sólo en los pacientes de origen japonés que fueron incluidos en el estudio. Dado que los pacientes del ECA CheckMate 025 no fueron aleatorizados por subgrupos de país de origen (i. e. Japón), sino por región (i. e. Estados Unidos o Canadá, Europa occidental, resto del mundo), los resultados de este estudio son meramente exploratorios. Esto porque, al no tomar en cuenta esta categoría en la aleatorización, los resultados de este estudio tienen un alto riesgo de sesgo de selección. Es por ello que esta publicación se desestimó y se decidió incluir los resultados completos del estudio principal (Motzer et al., 2015).



Estudios incluidos a sugerencia del especialista en la discusión

- Plimack et al., 2016. *Two-Year Efficacy and Safety Update: Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab vs Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC)* (Plimack et al., 2016).
- Sharma et al., 2017. *Three-year efficacy and safety update from the phase III checkmate 025 study of nivolumab (NIVO) v everolimus (EVE) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC)* (Sharma et al., 2017).



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica:

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer (Version 3.2019 – February 6, 2019). (Motzer et al., 2019)

Esta es una GPC sobre el manejo del cáncer renal realizada por NCCN en los Estados Unidos. La guía de la NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de la NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización se encuentran en la página

web de la organización www.nccn.org⁴. Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación los panelistas consideran la calidad, la cantidad y la consistencia de la información disponible, con las cuales determinan la categoría de recomendación de la NCCN⁵.



Respecto a nivolumab, la GPC de la NCCN la incluye en la lista de las opciones preferentes de terapia subsecuente (categoría 1) de los pacientes adultos con CCRcc recurrente o avanzado (estadio IV) luego de progresión a cualquier tratamiento de primera línea (en las que se incluye a la terapia anti-angiogénica de preferencia). Es decir, según la NCCN, nivolumab puede ser usado en una segunda línea en adelante en los pacientes con CCRcc recurrente o metastásico, luego de progresión a la terapia anti-angiogénica de primera línea. Esta guía también recomienda la MTSP (categoría 2A) (e. g. bifosfonatos, calcio, vitamina D, manejo del dolor, etc.), en todos los pacientes con CCR avanzado que no puedan utilizar tratamiento sistémico.

La recomendación de la guía NCCN en relación a nivolumab está basada en el ECA CheckMate 025 (Motzer et al. 2015), el cual se comenta más adelante. Los panelistas argumentaron que los resultados del estudio mostraron que nivolumab, en comparación con everolimus, mejoró la SG, la tasa de respuesta objetiva y la calidad de vida, con un perfil de seguridad tolerable, en los pacientes que progresaron a una línea de terapia anti-angiogénica previa. El panel de la GPC de la NCCN no hace mención sobre los resultados en los pacientes que progresan a dos líneas de terapia anti-angiogénica, la cual es nuestra población de interés. Aun así, incluyeron a nivolumab como una alternativa en el grupo de terapia subsecuente que puede ser usado como posterior línea en los pacientes con CCRcc avanzado con progresión a tratamiento de primera línea.



En conclusión, para la población de la pregunta PICO del presente dictamen, la GPC de la NCCN recomienda nivolumab y la MTSP.



Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009), encontramos una falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia para formular las recomendaciones, así como la falta de revisión por expertos externos antes de su publicación. Además, cabe mencionar que algunos de los miembros del panel que elaboró la guía declararon conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Bristol-Myers Squibb*, que es la empresa farmacéutica que fabrica nivolumab.

⁴ <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx>

⁵ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.

European Society for Medical Oncology (ESMO). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2017)



La GPC para el manejo del CCR de ESMO se desarrolló de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponibles en la página web www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology. Esta guía utilizó el sistema de gradación de *Infectious Diseases Society of America*⁶ para clasificar el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones.

La GPC de la ESMO recomienda nivolumab como tratamiento de tercera línea para los pacientes con CCR con histología de células claras que han recibido dos líneas de tratamiento sistémico previo con dos inhibidores de la tirosina quinasa (II, B). Además, más allá del tratamiento de segunda línea, recomienda el reclutamiento en un ECA siempre que sea posible (sin grado de recomendación).

Cabe mencionar que la recomendación respecto a nivolumab está basada en el ECA CheckMate 025, el cual es comentado más adelante. Los panelistas de la GPC de ESMO no indicaron ni detallaron el beneficio de nivolumab como tratamiento de tercera línea en los pacientes de interés del presente dictamen.



Así, considerando que la población de interés del presente dictamen incluye a los pacientes con CCRcc avanzado e irresecable que han progresado a dos líneas de terapia anti-angiogénica (un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor VEGF y un anticuerpo monoclonal contra el receptor VEGF) y que la recomendación de la ESMO respecto a nivolumab es específica para los pacientes que han progresado a dos líneas de inhibidores de la tirosina quinasa, esta recomendación no está dirigida a la población de interés del presente dictamen.



En conclusión, las recomendaciones de nivolumab emitidas por la ESMO no son específicas para la población de la pregunta PICO.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009), encontramos que no se detallaron las consideraciones respecto a los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos (EA) de las intervenciones. Por otro lado,

⁶ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

la revisión externa por pares se realizó de forma anónima. Asimismo, algunos panelistas declararon tener conflictos de interés dado que recibieron estipendios por parte de la empresa farmacéutica que elabora nivolumab, *Bristol-Myers Squibb*.



European Association of Urology (EAU). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma (2017).

La presente GPC fue llevada a cabo por un panel de expertos de la EAU, que realizaron recomendaciones a través de la gradación de la calidad de la evidencia utilizando un sistema de clasificación modificada del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*⁷. La metodología completa está disponible en la página web www.uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma.

La GPC de la EAU recomienda nivolumab para los pacientes adultos con CCR metastásico luego de una o dos líneas de tratamiento con terapia anti-angiogénica (grado de recomendación fuerte, ↑↑, nivel de evidencia 1b)⁷. No se encuentran recomendaciones relacionadas a la mejor terapia de soporte paliativo.



La recomendación de nivolumab de la GPC de EAU está basada en los resultados del ECA CheckMate 025. Los panelistas argumentan que dicho estudio mostró una mejor SG y calidad de vida, así como una menor proporción de EA severos con nivolumab en comparación con everolimus en los pacientes con CCR avanzado con progresión a una o dos líneas de tratamiento sistémico con terapia anti-VEGF (terapia anti-angiogénica). En conclusión, la GPC de la EAU recomienda nivolumab para los pacientes de la población de la pregunta PICO. No se hace mención a la MTSP como alternativa terapéutica.



Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009), encontramos que el panel que la elaboró no detalló los beneficios en salud con nivolumab como tercera línea de tratamiento (es decir, luego de progresión a primera y segunda línea de tratamiento sistémico con terapia anti-VEGF). A ello se suma la falta de revisión por expertos externos antes de la publicación de la guía, y los conflictos de interés que declararon algunos panelistas que elaboraron la guía, debido a que recibieron estipendios por parte de la empresa farmacéutica que manufactura nivolumab, *Bristol-Myers Squibb*.

⁷ Nivel de evidencia: 1a Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados; 1b ensayo clínico aleatorizado único; 1c: estudio tipo todo o nada; 2a revisión sistemática de estudios de cohortes; 2b estudio de cohorte único; 2c desenlaces de investigación o estudios ecológicos; 3a revisiones sistemáticas de estudios casos y control; 3b estudio de casos y control único; 4 serie de casos; 5 opinión de expertos o plausibilidad biológica. Grado de recomendación, determinado por el balance de las consecuencias deseables e indeseables de las estrategias alternativas, la calidad de la evidencia, y la naturaleza, variabilidad y preferencias de los pacientes, resultando en las dos categorías de recomendación: se recomienda en grado "fuerte" o "débil"; y según su dirección: "hacer" con flecha arriba; o "no hacer" con flecha abajo.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias:

Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC N° 1188/16. (2017).(SMC, Scottish Medicines Consortium, 2017)



Esta ETS realizó una evaluación de la eficacia, seguridad, costos y perspectiva de los pacientes de nivolumab como tratamiento de los pacientes adultos con CCR avanzado luego de terapia previa, es decir, como tratamiento de segunda línea y tercera línea. El sistema de salud escocés dispone de sunitinib y pazopanib como terapia de primera línea, y axitinib, everolimus y cabozantinib, como terapia de segunda línea, para los pacientes con CCR avanzado o metastásico. Sin embargo, el comité evaluador de la SMC argumentó que, a pesar que disponen de los medicamentos mencionados, aún existe una necesidad insatisfecha en relación a tratamientos efectivos de segunda o posterior línea en dicha población.



De esta manera, el comité evaluador de la SMC analizó los resultados del ECA CheckMate 025 y concluyó que existe un beneficio clínico neto con nivolumab, en comparación con everolimus, para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado o metastásico que hayan recibido uno o dos regímenes previos de terapia anti-angiogénica en términos de SG, tasa de respuesta objetiva y calidad de vida.



La ETS del SMC tomó en cuenta el punto de vista de los representantes de los pacientes y especialistas, agrupados en el *Patient and Clinician Engagement* (PACE). Los especialistas consultados por el SMC indicaron que nivolumab, además de mejorar la tasa de supervivencia, tiene un mejor perfil de seguridad, mejor tolerancia y mejor expectativa, que los tratamientos disponibles. También consideraron que la administración endovenosa (versus la oral de los comparadores axitinib y everolimus) no sería un inconveniente en el contexto de los potenciales beneficios del tratamiento. Sin embargo, es importante recalcar que el punto de vista de los pacientes y especialistas pudo estar sesgado porque algunas sociedades que participaron en las reuniones de PACE tenían conflicto de interés con el laboratorio que manufactura nivolumab.

Inicialmente, en el análisis económico, nivolumab no fue costo-efectivo, en comparación con everolimus, dada la gran incertidumbre en relación al beneficio ganado en la SG. Esto como consecuencia del uso de datos inmaduros o prematuros procedentes del ensayo CheckMate 025. Sin embargo, luego de pactarse un descuento confidencial sobre el precio de lista de nivolumab con la compañía farmacéutica que lo produce, y tras considerar a nivolumab como una droga ultra-huérfana⁸ y como tratamiento al final

⁸ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición con una prevalencia de 1 en 50,000 o menor (o alrededor de 100 personas en Escocia).

de la vida⁹, lo que permite aceptar una mayor incertidumbre dentro de los análisis económicos, la relación de costo-efectividad de nivolumab en comparación con los tratamientos opcionales disponibles (i. e. axitinib, everolimus y cabozantinib) resultó favorable.

De esta manera, la ETS de la SMC aceptó el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado o metastásico con terapia previa en adultos (luego de progresión a una o dos líneas de tratamiento previo con terapia anti-angiogénica), previas consideraciones adicionales, tales como colocar a nivolumab bajo criterios de droga ultra-huérfana y tratamiento al final de la vida, así como pactar un descuento confidencial en el precio del medicamento con la compañía que produce nivolumab, lo que permitió mejorar los resultados de costo-efectividad. Sin embargo, es importante resaltar que la MTSP no fue considerada como un comparador relevante en esta evaluación de tecnología sanitaria, por lo que el contexto de la evaluación del SMC difiere del contexto de EsSalud.

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Re-Submssion. Nivolumab (Opdivo) for advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults.(pCODR, Pan Canadian Oncology Drug Review, 2016)

Esta ETS de Canadá fue preparada por el comité de la pCODR basada en una revisión sistemática de la literatura y en un análisis de costo-efectividad, para evaluar el uso de nivolumab en pacientes con CCR avanzado con terapia sistémica previa en adultos, es decir, como tratamiento de segunda línea en adelante luego de progresión a al menos una línea de terapia anti-angiogénica previa.

El comité de la pCODR concluyó que existe un beneficio clínico neto con nivolumab para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado o metastásico que han recibido uno o dos regímenes previos de terapia anti-angiogénica, en comparación con everolimus, dado que los resultados del ECA CheckMate 025 mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los desenlaces relacionados a la SG y la tasa de respuesta objetiva, con un mejor perfil de toxicidad.

Sin embargo, al precio sugerido, nivolumab no resultaba ser una intervención costo-efectiva, en comparación con everolimus, en los pacientes con CCR avanzado o metastásico que han recibido terapia sistémica previa, lo que, a criterio del panel, crearía un impacto sustancial en el presupuesto de salud canadiense. Por ello, la ETS de la pCODR recomendó que las jurisdicciones sanitarias realicen acuerdos comerciales con el laboratorio que elabora el medicamento, para que luego de un descuento sustancial

⁹ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva al fallecimiento dentro de los tres años con los tratamientos disponibles a la fecha.

del precio, se mejore la costo-efectividad de nivolumab y así hacer el producto asequible para el sistema de salud canadiense.



De este modo, el comité de la pCORD aprobó el uso de nivolumab para el tratamiento de los pacientes con CCR avanzado o metastásico con progresión a al menos una línea de terapia previa, luego de considerar un descuento sobre el precio del medicamento. Sin embargo, es importante destacar que la MTSP no fue considerada como un comparador relevante en esta evaluación de tecnología sanitaria, por lo que el contexto de la evaluación de la pCODR difiere del contexto de EsSalud.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma.(NICE, National Institute for Health Care Excellence, 2016)

Esta ETS oncológica de NICE considera tres tipos de recomendaciones¹⁰, dentro del marco legal del *Cancer Drug Fund* (CDF), establecida entre la NICE, NHS y el Ministerio de Salud inglés en coordinación con los grupos de pacientes y la industria farmacéutica (NHS, National Health Service & England Cancer Drugs Fund Team, 2016).



Respecto a las líneas de tratamiento disponibles en el sistema de salud inglés, se menciona que los pacientes con CCR avanzado suelen recibir un inhibidor de la tirosina quinasa (sunitinib o pazopanib) como primera línea de tratamiento y axitinib o everolimus como segunda línea de tratamiento. Luego de progresión a dos líneas de tratamiento, se les ofrece la MTSP (tercera línea).



El comité que elaboró esta ETS recomendó el uso de nivolumab para los pacientes con CCR avanzado previamente tratados (i. e. luego de progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica) posterior un acuerdo comercial con el laboratorio que lo manufactura y tras considerar a nivolumab como tratamiento para el final de la vida (*end-of-life treatment*)¹¹. Específicamente, para comparar nivolumab con la MTSP, el comité enlazó los resultados del estudio CheckMate 025 (nivolumab en comparación con everolimus) con el estudio RECORD-1 (everolimus en comparación con la MTSP) utilizando everolimus como comparador en común.

¹⁰ Recomendaciones de la NICE (NHS, 2016): Si recomendado: cuando se aprueba para uso rutinario para que esté disponible en el sistema de salud inglés. NO recomendado: cuando no se aprueba la droga. Recomendado dentro del CDF: cuando se considera que existe potencial plausible de la droga para satisfacer.

los criterios de uso rutinario, pero existe aún considerable incertidumbre clínica que necesita mayor investigación a través de información acumulada en el NHS o estudios clínicos. De esta manera, el CDF financiará el uso de la droga para evitar demoras, pero aún se necesita información en cuanto a su efectividad antes que se considere de uso rutinario.

¹¹ Según NICE, los criterios para considerar un medicamento como tratamiento al final de la vida son: (i) corta expectativa de vida, menor a 24 meses; (ii) el medicamento ofrece al menos mejorar tres meses la expectativa de vida, según la evidencia a la fecha; (iii) el medicamento está indicado o aprobado para una población pequeña de pacientes.



Dicho comité indicó que los resultados iniciales de los análisis económicos mostraron que nivolumab, comparado con axitinib, everolimus y MTSP, no resultaba costo-efectivo como tratamiento de los pacientes con CCR avanzado luego de progresión a una o dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica. Esto debido a que los resultados del ECA CheckMate 025 mostraron una incertidumbre en torno a la eficacia de nivolumab, comparado con everolimus, para prolongar la SG a largo plazo, dado que éste fue un estudio truncado con información prematura.

Por ello, realizaron un acuerdo comercial confidencial con la empresa que elabora nivolumab en relación a un descuento simple en el precio de lista del medicamento. Además, incluyeron a nivolumab en el grupo de drogas para el tratamiento al final de la vida lo que facilita el acceso a terapias de alto costo a los pacientes. En consecuencia, los ICERs (del inglés *Incremental Cost-Effectiveness Ratios*) calculados para nivolumab vs. las alternativas terapéuticas (i. e. axitinib, everolimus, y la MTSP) se encontraron dentro del rango de una intervención costo-efectiva considerada para los medicamentos del grupo de drogas para el tratamiento al final de la vida, es decir, por debajo de £50,000 por QALY (del inglés *Quality-Adjusted Life Year*). De esta manera, el comité que elaboró la ETS de NICE recomendó nivolumab dentro del CDF para los pacientes con CCR avanzado luego de la progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica previa, a pesar de la incertidumbre alrededor de la SG a largo plazo y de los análisis de costo-efectividad inicialmente desfavorables.



En conclusión, la ETS de NICE recomendó nivolumab para la población de la pregunta PICO. Ello posterior a un acuerdo comercial confidencial y la consideración de nivolumab como tratamiento para el final de la vida.

iii. Ensayos clínicos



Motzer et al. 2015 – Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma.(Motzer et al., 2015)

El ECA pivotal CheckMate 025 (NCT01668784¹²) es un ensayo de etiqueta abierta de fase III financiado por el laboratorio *Bristol-Myers Squibb*, que comparó nivolumab con everolimus, para el tratamiento de pacientes con CCRcc avanzado, que presentaron uno o dos regímenes previos con terapia anti-angiogénica (n = 821), con un buen estado de funcionalidad (i. e. KPS¹³ > 70). El ECA CheckMate 025 fue incluido en la evidencia de un dictamen previo del IETSI (Dictamen preliminar N°017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017)(IETSI-EsSalud, 2017b), el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab, comparado con la MTSP, como tratamiento de segunda línea

¹² Identificación de *ClinicalTrials.gov*.

¹³ KPS, del inglés *Karnofsky performance status*, es un instrumento que evalúa el estado de funcionalidad. El puntaje tiene un rango de 0 a 100. Un puntaje más alto indica un mejor estado de funcionalidad.

en pacientes con CCRcc avanzado con progresión al tratamiento de primera línea con un inhibidor de la tirosina quinasa.

En el presente dictamen, el ECA CheckMate 025 fue incluido como evidencia indirecta para evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab, comparado con la MTSP, como tratamiento de tercera línea en pacientes con CCRcc avanzado e irresecable con progresión al tratamiento con dos líneas de terapia anti-angiogénica. Así, del total de pacientes incluidos en el estudio ($n = 821$), el 72 % (591/821) habían recibido una línea de terapia anti-angiogénica previa, mientras que sólo el 28 % (230/821) habían recibido dos líneas de terapia anti-angiogénica previa (población de interés del presente dictamen). Además, el comparador utilizado en dicho estudio fue everolimus, mientras que el comparador de la pregunta PICO es la MTSP.

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a los grupos de tratamiento (nivolumab y everolimus) utilizando una estratificación en bloques (cuatro) según la región¹⁴, el riesgo pronóstico del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC)¹⁵ y el número de líneas de tratamiento previo con terapia anti-angiogénica (una o dos). El desenlace primario evaluado fue la SG¹⁶, y los desenlaces secundarios fueron la TRO¹⁷, la SLP¹⁸, la calidad de vida¹⁹, el análisis de la SG por subgrupos según la expresión de PD-L1, y los EA. Se permitió el uso de terapias subsecuentes luego de la progresión, o se permitió permanecer en el grupo asignado en la aleatorización, si a criterio del investigador, se evidenciaba algún beneficio con una buena tolerancia.

Los datos publicados en Motzer et al., 2015 corresponden a un análisis interino pre-especificado de SG, el cual se llevó a cabo tras alcanzar el 70 % de muertes requeridas para el análisis final, luego de una mediana de seguimiento de 14 meses (junio del 2015). Se realizó un ajuste del alfa para múltiples análisis interinos, usando la función de O'Brien–Fleming y la aproximación de Lan-DeMets, con el fin de mantener un alfa bilateral total de 0.05. Así, el alfa para el análisis interino de SG se estableció en 0.0148. Si los resultados resultaban estadísticamente significativos a ese nivel, se declaraba la superioridad de nivolumab sobre everolimus y se daba por terminado el estudio. Los demás desenlaces fueron evaluados con un modelo jerárquico, en la que, luego que la SG mostrara resultados estadísticamente significativos, se pasaba al análisis de la TRO y la SLP con un alfa de 0.05. Los desenlaces SG y SLP fueron estimados con el método de Kaplan-Meier y las medianas e intervalos de confianza (IC) al 95 % fueron

¹⁴ Estados Unidos o Canadá, Europa occidental, y el resto del mundo.

¹⁵ El riesgo pronóstico del MSKCC evalúa tres factores: la anemia, la hipercalcemia y el pobre estado de funcionalidad. La ausencia de algún factor define el riesgo favorable; la presencia de uno o dos, riesgo intermedio; y tres, pobre riesgo.

¹⁶ SG: evaluada como el tiempo que transcurrió desde la aleatorización hasta la fecha de muerte.

¹⁷ TRO: evaluada como el número de pacientes que presentaron una respuesta completa o una respuesta parcial, dividida entre el número de pacientes que fueron aleatorizados.

¹⁸ SLP: evaluada como el tiempo que transcurrió desde la aleatorización hasta la progresión de enfermedad, documentada con los criterios RECIST versión 1.1.

¹⁹ Calidad de vida: evaluada con la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS). El cuestionario de la FKSI-DRS está conformado por preguntas que evalúan nueve síntomas específicos: falta de energía, dolor, pérdida de peso, dolor óseo, fatiga, disnea, tos, fiebre, y hematuria. El puntaje total tiene un rango del 0 al 36, siendo 36 el mejor puntaje posible (no síntomas) y 0 el peor puntaje posible (peores síntomas).



determinados con el método de Brookmeyer y Crowley. Además, se obtuvieron los *Hazard Ratio* (HR) estratificados por grupos con el modelo estratificado de Cox. La calidad de vida fue evaluada con estadísticos descriptivos y se estimaron las diferencias entre los grupos con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney.

La evaluación de los desenlaces de eficacia (SG, SLP y TRO) se realizó en la población total del estudio mediante el análisis por intención de tratar (ITT, pacientes aleatorizados al inicio del estudio, 410 pacientes en el grupo nivolumab, y 411 pacientes en el grupo everolimus). Mientras que la evaluación de los EA se realizó en la población que recibió la menos una dosis del medicamento asignado (406 pacientes en el grupo nivolumab y 397 pacientes en el grupo everolimus) con los datos obtenidos en mayo del 2015. Cabe mencionar que los EA fueron evaluados desde el día de la primera dosis hasta los 30 días posteriores de la última dosis.

Resultados

Del total de pacientes incluidos (n = 821), el 28 % (230/821) corresponde a la población de interés del presente dictamen, es decir, pacientes con CCRcc que habían recibido dos líneas de terapia anti-angiogénica previa. Los medicamentos usados como terapia anti-angiogénica fueron sunitinib (59 %, 488/821), pazopanib (30 %, 250/821) y axitinib (12 %, 101/821), algunos de los cuales difieren de los fármacos disponibles en EsSalud (i. e. sunitinib), y del fármaco que utilizó el paciente que inspiró la solicitud (i. e. bevacizumab).

Considerando que el estudio fue aleatorizado según el número de tratamientos previos (uno o dos líneas de terapia anti-angiogénica previa), a continuación, se presentan los resultados de eficacia para la población total del estudio CheckMate 025 (población ITT) y para el subgrupo de pacientes de la población de interés del presente dictamen (pacientes con CRRcc avanzado que recibieron dos líneas de terapia anti-angiogénica previa), que incluyen 116/410 asignados a nivolumab, y 114/411 asignados a everolimus. Los resultados de seguridad fueron reportados para la población total del estudio.

Sobrevida global

Según los autores del ECA CheckMate 025, en el análisis interino al 70 % de madurez de la data, luego de un período de seguimiento mínimo de 14 meses, el HR de SG resultó estadísticamente significativo (0.73, IC 98.5 % 0.57 – 0.93; valor del p = 0.002), según el alfa ajustado pre-especificado en el protocolo. Las diferencias mostradas en las medianas de SG fueron de alrededor de 5.4 meses, a favor del grupo nivolumab (medianas de SG de 25.0 meses, IC 95 % 21.8 - no alcanzado, para el grupo nivolumab; y de 19.6 meses, IC 95 % 17.6 – 23.1, para el grupo everolimus).

Respecto al grupo de interés del presente dictamen preliminar, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo instantáneo de morir entre



nivolumab y everolimus en los pacientes con CCRcc avanzado que habían recibido dos líneas de terapia anti-angiogénica previa. El HR reportado fue de 0.89 (IC 95 %, 0.61–1.29; valor del p no reportado).



Tal como se menciona en el Dictamen preliminar N°017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, el riesgo relativo (RR) de mortalidad calculado por el Equipo Técnico del IETSI en la población total del ECA CheckMate 025 mostró diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y everolimus (RR 0.85, IC 95 % 0.74 – 0.98, valor del p = 0.0280), a favor de nivolumab. No obstante, en vista que dichos resultados corresponden a un análisis interino, el RR resultante (IC 95 % de 1.10 a 1.31) luego de la corrección por ECA truncado (Bassler et al., 2010)²⁰, no evidenció diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte entre nivolumab y everolimus en la población total del estudio.

El Equipo Técnico del IETSI tampoco ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en el total de fallecidos entre ambos grupos de tratamiento (total de fallecidos en el grupo nivolumab 55/116, 47.4 % vs. total de fallecidos en el grupo everolimus 57/114, 50.0 %; RR 0.95, IC 95 % 0.73 – 1.24, p = 0.695)²¹ en el grupo de interés del presente dictamen preliminar.



Calidad de vida

La publicación de Motzer et al., 2015 no mostró los resultados de calidad de vida del ECA CheckMate 025 para la población de interés del presente dictamen ni para la población total del estudio. Los resultados completos de calidad de vida del ECA CheckMate025 se analizaron más adelante, en la publicación de Cella et al., 2016.



Seguridad

En la población total del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y everolimus en la proporción de pacientes que presentaron EA serios (194/406, 47.8% vs. 173/397, 43.6%; RR 1.1, IC 95 % 0.94 – 1.28, p = 0.232)²², EA totales (388/406, 95.6 % vs. 375/397, 94.5 %; RR 1.01, IC 95 % 0.98 – 1.04, p = 0.471)²³, ni en la tasa de discontinuación del tratamiento a causa de EA (72/406, 17.7 % vs. 82/397, 20.7 %; RR 0.86, IC 95 % 0.65 – 1.14, p = 0.292)²⁴.

Análisis crítico

El ECA CheckMate 025 presenta resultados que constituyen evidencia indirecta para responder la pregunta PICO. Ello debido a que los pacientes con CCRcc que habían


²⁰ Según Bassler et al., 2010, los ECA truncados o terminados tempranamente, producto del error aleatorio, suelen sobreestimar los resultados de eficacia hasta en alrededor del 29 %. Es decir, si tales ensayos continuaran hasta alcanzar el número de eventos planeados, el efecto sería menor al observado en la interrupción temprana del estudio.

²¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico el IETSI. Sintaxis de STATA: csi 55 57 61 57, level (95).



²² Cálculo realizado por el Equipo Técnico el IETSI. Sintaxis de STATA: csi 194 173 212 224, level (95).

²³ Cálculo realizado por el Equipo Técnico el IETSI. Sintaxis de STATA: csi 388 375 18 22, level (95).

²⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico el IETSI. Sintaxis de STATA: csi 72 82 334 315, level (95).




progresado a dos líneas de terapia anti-angiogénica previa (población de interés del presente dictamen) conforman el 28 % de la población total incluida en el estudio. Asimismo, el comparador usado en este estudio fue everolimus, el cual no corresponde al comparador de la pregunta PICO (mejor terapia de soporte paliativo). Es más, everolimus es un medicamento que no se encuentra disponible en EsSalud y que ha sido previamente denegado por el IETSI como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRcc avanzado con progresión al tratamiento de primera línea con un inhibidor de la tirosina quinasa (Dictamen Preliminar N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017)(IETSI-EsSalud, 2017a). Esta decisión se basó en los resultados del ECA RECORD-1 (Motzer et al., 2008, 2010), que mostraron incertidumbre en la relación riesgo beneficio de everolimus comparado con la MTSP, en la población de pacientes con CCRcc con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica previa.





Según el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, los resultados de SG presentados por Motzer et al. 2015 corresponden a un análisis interino, y luego de la corrección por ECA truncado (Bassler et al., 2010)²⁵, el RR resultante (IC 95 % de 1.10 a 1.31) no mostró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte entre nivolumab y everolimus en la población total del estudio. Asimismo, el Equipo Técnico del IETSI agregó que la modesta diferencia de 5.4 meses en las medianas de SG entre ambos medicamentos serían hallazgos espurios, producto de la sobreestimación asociada a los análisis interinos (IETSI-EsSalud, 2017b). Con respecto a los resultados de SG evaluados en la población de interés del presente dictamen preliminar, cabe resaltar que corresponden a análisis exploratorios ya que fueron llevados a cabo en un subgrupo de pacientes de la población ITT. Así, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y everolimus en el riesgo instantáneo de morir (HR 0.89, IC 95% 0.61 – 1.29, valor de p no significativo) y la tasa de mortalidad (RR 0.95, IC 95 % 0.73 – 1.24, p=0.695) en los pacientes con CCRcc avanzado que habían recibido dos líneas de terapia anti-angiogénica previa. Por otro lado, esta publicación no mostró los resultados de calidad de vida en la población de interés del presente dictamen. En consecuencia, no es posible determinar algún beneficio en los desenlaces de eficacia de alta relevancia clínica (SG y calidad de vida) con nivolumab, comparado con everolimus, en la población de la pregunta PICO.

En relación a la seguridad, no se presentaron diferencias en la proporción de pacientes que presentaron EA serios (47.8 % vs. 43.6 %), EA totales (95.6 % vs. 94.5 %), ni en la discontinuación del tratamiento a causa de EA (17.7 % vs. 20.7 %) entre nivolumab y everolimus en la población total del ECA CheckMate 025. En consecuencia, los resultados del estudio a la fecha muestran que nivolumab presenta un perfil de seguridad similar al de everolimus en la población total del estudio.

²⁵ Según Bassler et al., 2010, los ECA truncados o terminados tempranamente, producto del error aleatorio, suelen sobreestimar los resultados de eficacia hasta en alrededor del 29 %. Es decir, si tales ensayos continuaran hasta alcanzar el número de eventos planeados, el efecto sería menor al observado en la interrupción temprana del estudio.



Para asumir una comparación indirecta entre nivolumab y la MTSP, el Equipo Técnico del IETSI ha tenido en cuenta los resultados generales del estudio CheckMate 025 (nivolumab en comparación con everolimus en la población total del estudio) y el estudio RECORD-1 (everolimus en comparación con la MTSP), utilizando everolimus como comparador en común, ya que fueron evaluados previamente en el Dictamen Preliminar N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (ECA RECORD-1) y en el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (ECA CheckMate 025). Cabe indicar que ambos estudios presentaron similares criterios de selección de la muestra, los cuales fueron pacientes con CCRcc avanzado con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica. Además, presentaron una similar proporción de pacientes que calzan de manera exacta a la población de interés del presente dictamen (26 % del total de la población del estudio RECORD-1 y 28 % del total de la población del estudio CheckMate 025).



Así, según el Dictamen Preliminar N° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, en el estudio RECORD-1 no se observaron diferencias entre everolimus y la MTSP en la SG y la calidad de vida en la población total del estudio, pero everolimus se asoció con una mayor tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA. Asimismo, según el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, el ECA CheckMate 025 no mostró diferencias entre nivolumab y everolimus en la SG, calidad de vida y los EA en la población total del estudio. En ese sentido, no es posible determinar un balance riesgo beneficio favorable para nivolumab, en comparación con la MTSP, en la población de pacientes con CCRcc avanzado con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica. Teniendo en cuenta que la población de interés del presente dictamen preliminar está representada por cerca del 26 % y 28 % de la población total de los ECA RECORD-1 y CheckMate 025, respectivamente. En consecuencia, la evidencia disponible en la actualidad mostraría incertidumbre en la relación riesgo beneficio de nivolumab en comparación con la MTSP en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Cella et al., 2016. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. (Cella et al., 2016)

Esta publicación contiene los resultados completos de calidad de vida del ECA CheckMate 025, los cuales fueron analizados previamente en el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Según el protocolo del ECA CheckMate 025, el principal desenlace asociado con la calidad de vida se midió mediante el cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS). Mientras que el evaluado a través del *European Quality of Life – 5 Dimensions* (EQ-5D) corresponde a un objetivo exploratorio. En ese sentido, en el presente dictamen se analizan sólo los resultados correspondientes al cuestionario FKSI-DRS.



El cuestionario FKSI-DRS evalúa nueve síntomas, en los que se incluyen la falta de energía, el dolor, la pérdida de peso, el dolor óseo, la fatiga, la disnea, la tos, la fiebre y la hematuria. Sus valores oscilan entre 0 a 36, donde 0 es el peor puntaje y 36 es el mayor puntaje que indica ausencia de sintomatología. En el estudio, los autores pre especificaron que para la escala FKSI-DRS, se consideraba un cambio clínicamente relevante a una diferencia de dos a tres puntos entre los grupos de comparación.

Las evaluaciones de calidad de vida se realizaron al inicio del tratamiento (luego de la aleatorización, pero antes del primer ciclo de tratamiento), en el primer día de cada ciclo y en las primeras dos visitas de seguimiento.

Los resultados de calidad de vida fueron evaluados en los pacientes aleatorizados en el estudio que respondieron el cuestionario FKSI-DRS, cuyas tasas oscilaron entre el 71 % (n = 31, semana 92 de tratamiento) al 89 % (n = 361, primera semana de tratamiento) en el grupo nivolumab, y entre el 60 % (n = 12, semana 92 de tratamiento) al 86 % (n = 343, primera semana de tratamiento) en el grupo everolimus.



Calidad de vida

Como se mencionó anteriormente, no se mostraron los resultados de calidad de vida correspondientes a la población de interés del presente dictamen. Al evaluar los resultados de calidad de vida en la población total del estudio, estos mostraron que, luego de al menos 14 meses de seguimiento, los pacientes asignados a nivolumab, comparados con los pacientes asignados a everolimus, presentaron una diferencia media de 1.6 puntos (IC 95 % 1.4 – 1.9) en la escala de FKSI-DRS, a favor de nivolumab. Si bien dicha diferencia fue reportada como estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), esta no alcanzó el umbral de relevancia clínica establecida en el estudio (mayor de dos puntos).



Análisis crítico

La evaluación de la calidad de vida del ECA CheckMate 025 presenta una serie de limitaciones que restan validez a los resultados. En primer lugar, estos resultados corresponden a un análisis exploratorio ya que no fueron evaluados ni en la población ITT, ni en la población de interés del presente dictamen. Los resultados de la escala FKSI-DRS fueron evaluados en un subgrupo de pacientes de quienes se tenía información disponible sobre la calidad de vida, lo que repercute sobre la aleatorización inicial del estudio. Así, las diferencias encontradas en el reporte de calidad de vida presentan un alto riesgo de sesgo de desgaste o deserción, ya que los pacientes evaluados podrían tener diferentes características de los pacientes que no fueron evaluados. En ese sentido, la falta de información de los pacientes que no fueron evaluados limita la interpretación de los resultados de calidad de vida.

Asimismo, es importante considerar que el ECA CheckMate 025 es un estudio de etiqueta abierta, lo que introduce un alto riesgo de sesgo de detección (del investigador) en la evaluación de los desenlaces subjetivos o blandos, como la calidad de vida. Esto porque los pacientes asignados a nivolumab pueden haber recibido tratamientos adicionales de manera diferenciada, pero no se cuenta con información suficiente para esclarecerlo.



Además, a pesar de que se reporta una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes finales de la escala de FKSI-DRS entre ambos grupos de tratamiento, el tamaño del efecto es muy pequeño (diferencia media de 1.6 puntos), con intervalos de confianza entre 1.4 a 1.9 puntos, que no pasan el umbral de significancia clínica según protocolo (i. e. diferencia de al menos dos puntos).

Por lo tanto, según los resultados del ECA CheckMate 025 publicados en Cella et al., 2016, no hay una evidencia de beneficios en términos de calidad de vida entre nivolumab y everolimus en la población total del estudio. A pesar de la diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en la escala FKSI-DRS, a favor de nivolumab, estos resultados no son clínicamente relevantes y presentan una serie de riesgos de sesgo que limitan su interpretación.



Para comparar los resultados de calidad de vida entre nivolumab con la MTSP, se evaluaron los resultados del ECA CheckMate 025 (nivolumab en comparación con everolimus) con los del ECA RECORD-1 (everolimus en comparación con la MTSP) utilizando everolimus como comparador en común, en la población total de los estudios incluidos. En vista que, presentaron similares criterios de selección de la muestra y de proporción de pacientes de interés del presente dictamen preliminar. Así, teniendo en cuenta que en el ECA RECORD-1, everolimus no ofreció beneficios en la calidad de vida de los pacientes, en comparación con la MTSP ($p = 0.53$ según el cuestionario FKSI-DRS) y siendo que en el ECA CheckMate 025 no se observaron efectos clínicamente relevantes en la calidad de vida con nivolumab en comparación con everolimus, no sería posible identificar beneficios en términos de la calidad de vida con nivolumab, en comparación con la MTSP, en la población de la pregunta PICO.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad del nivolumab, comparado con la MTSP, para el tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de CCRcc avanzado, irreseccable, con progresión de enfermedad a dos líneas de tratamiento previo con terapia anti-angiogénica. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en la que se identificaron tres GPC de la NCCN de Estados Unidos y de la ESMO y EAU de Europa; tres ETS de la SMC de Escocia, pCODR de Canadá y NICE del Reino Unido; así como dos publicaciones del ECA CheckMate 025 (Motzer et al., 2015, y Cella et al., 2016), el cual fue incluido como evidencia indirecta para el presente dictamen.

Las GPC de la NCCN y de la EAU recomiendan a nivolumab como alternativa terapéutica de los pacientes de la pregunta PICO. La recomendación de nivolumab por parte de ESMO no fue específica para la población de interés del presente dictamen, dado que recomendó nivolumab en pacientes con CCRcc avanzado que progresan a dos líneas de tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, mientras que la población de la pregunta PICO incluye a pacientes que progresan a una línea de tratamiento con inhibidor de tirosina quinasa y a una línea de tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-VEGF. La única recomendación elaborada por ESMO en nuestra población de interés es el reclutamiento de los pacientes a un ECA. Además, la GPC de la NCCN recomienda la MTSP en los pacientes que no sean candidatos a recibir terapia subsecuente. Todas las guías basaron las recomendaciones de nivolumab en el ECA CheckMate 025.

Las tres ETS incluidas recomendaron el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado luego de dos líneas de terapia anti-angiogénica previa, basado en los resultados del ECA CheckMate 025. Sin embargo, todas las recomendaciones estuvieron sujetas a acuerdos comerciales de carácter confidencial con el laboratorio que manufactura nivolumab con el fin de mejorar la costo-efectividad de nivolumab en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles en sus sistemas de salud, ya que al precio inicialmente ofertado nivolumab resultó no ser costo-efectivo. Las recomendaciones brindadas no pueden transferirse directamente al contexto de EsSalud, dado que las características de los sistemas de salud de estos países y su contexto difieren al nuestro.

El ECA pivotal CheckMate 025 es un estudio de etiqueta abierta, fase III, multicéntrico, financiado por *Bristol-Myers Squibb*, en el cual compararon nivolumab con everolimus en pacientes adultos con CCRcc avanzado y con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica. El desenlace primario fue la SG y los desenlaces secundarios fueron la SLP, la calidad de vida y los EA. Este ensayo constituye evidencia indirecta para responder la pregunta PICO formulada en el presente dictamen preliminar, ya que incluyó sólo a un 28 % (230/821) de pacientes adultos con CCRcc avanzado que habían recibido dos líneas de tratamiento previo con terapia anti-angiogénica (población de



interés del presente dictamen) y porque usó como comparador a everolimus, mientras que el comparador formulado en la pregunta PICO es la MTSP. Cabe resaltar que la información actualmente disponible del ECA CheckMate 025 corresponde a un análisis interino con datos prematuros de SG, al 70 % de madurez de la data de mortalidad.



Así, respecto a la SG, con los datos mostrados en la publicación de Motzer et al., 2015, el Equipo Técnico del IETSI en el Dictamen Preliminar N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 mostró que no existirían diferencias en la SG entre los grupos nivolumab y everolimus en la población total del estudio. En vista que, luego de la corrección por ECA truncado, el RR de mortalidad no mostró diferencias estadísticamente significativas, y la diferencia de 5.4 meses en las medianas de SG serían hallazgos espurios producto de la sobreestimación asociada con los análisis interinos (IETSI-EsSalud, 2017b). Con respecto a los resultados mostrados en la publicación de Motzer et al., 2015 para el grupo de pacientes con CCRcc avanzado que habían recibido dos líneas de terapia anti-angiogénica previa (población de interés del presente dictamen preliminar), no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos nivolumab y everolimus en el riesgo instantáneo de morir (HR 0.89, IC 95 % 0.61 – 1.29, valor de p no significativo), ni en la tasa de mortalidad calculada por el equipo técnico del IETSI (47.5 % vs. 50.0 %, RR 0.95, IC 95 % 0.73 – 1.24, p=0.695). Cabe resaltar que los resultados llevados a cabo en dicho subgrupo de pacientes son de carácter exploratorios, en vista que no incluyen a toda la población ITT.



Los resultados de calidad de vida y los eventos adversos no fueron reportados en la población de interés del presente dictamen preliminar. No obstante, teniendo en cuenta los resultados de calidad de vida en la población total del estudio, la publicación de Cella et al., 2016 mostró una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes finales de la escala de FKSI-DRS entre ambos grupos de tratamiento (diferencia media de 1.6 puntos; IC 95 % 1.4 – 1.9). Sin embargo, la diferencia no alcanzó el umbral de relevancia clínica pre-especificada en el protocolo por los autores del estudio. Es decir, no se encontró una diferencia clínicamente relevante a favor de nivolumab en la calidad de vida en la población total del estudio. Así, con los datos obtenidos a la fecha del ECA CheckMate 025, no se puede determinar una mayor SG o una mejor calidad de vida con nivolumab, comparado con everolimus, en la población de la pregunta PICO.



En cuanto a la seguridad, no se evidenciaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron EA serios (47.8 % vs. 43.6 %), EA totales (95.6 % vs. 94.5 %), ni en la tasa de discontinuación del tratamiento a causa de EA (17.7 % vs. 20.7 %) entre nivolumab y everolimus, respectivamente, en la población total del ECA CheckMate 025. En consecuencia, se esperaría que nivolumab presente un similar perfil de seguridad al de everolimus en la población de la pregunta PICO.

Con el objetivo de realizar una comparación indirecta entre nivolumab y la MTSP con relación a los desenlaces de interés del presente dictamen, se analizaron los resultados generales del ECA CheckMate 025 (nivolumab en comparación con everolimus) y el



estudio RECORD-1 (everolimus en comparación con la MTSP), utilizando everolimus como comparador en común. Ambos estudios presentaron similares criterios de selección de la muestra (pacientes con CCRcc avanzado con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica), y una similar proporción de pacientes con CCRcc avanzado con progresión a dos líneas de terapia anti-angiogénica, que calzan de manera exacta a la población de la pregunta PICO (26 % y 28 % de la población total de los estudios RECORD-1 y CheckMate 025, respectivamente). Cabe recalcar que los resultados generales de ambos estudios fueron evaluados previamente por el Equipo Técnico del IETSI en el Dictamen Preliminar N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (ECA RECORD-1)(IETSI-EsSalud, 2017a), y en el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (ECA CheckMate 025)(IETSI-EsSalud, 2017b).



Así, el ECA RECORD-1 no mostró diferencias entre everolimus y la MTSP en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como SG (14.8 meses vs. 14.4 meses; HR 0.87; IC 95 % 0.65 – 1.15; p = 0.162) y calidad de vida (p = 0.53 según el cuestionario FKS-DRS) en la población total del estudio. Además, everolimus, en comparación con MTSP, estuvo asociado con una mayor tasa de EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento (10 % vs. 4 %; RR 2.76, IC 95 % 1.10 – 6.99; p = 0.021), con lo cual se evidencia un perfil de seguridad desfavorable en comparación con la MTSP, en la población total del estudio (IETSI-EsSalud, 2017a). Por otro lado, en el ECA CheckMate 025 no se observaron diferencias entre nivolumab y everolimus en la SG, la calidad de vida y los EA en la población total del estudio(IETSI-EsSalud, 2017b). En ese sentido, debido al similar perfil de seguridad observado entre nivolumab y everolimus en el ECA CheckMate 025, se esperaría que, al igual que everolimus en el ECA RECORD-1, nivolumab también presente una mayor tasa de discontinuación del tratamiento por EA en comparación con la MTSP en los pacientes con CCRcc avanzado con progresión a una o dos líneas de terapia anti-angiogénica. Es de notar que la población de interés del presente dictamen preliminar está representada por cerca del 26 % y 28 % de la población total de los ECA RECORD-1 y CheckMate 025, respectivamente. Por todo lo expuesto, no sería posible determinar un balance riesgo beneficio favorable para nivolumab, en comparación con la MTSP, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



A solicitud del especialista, se incluyeron dos publicaciones que corresponden a resúmenes de conferencias oncológicas, las cuales mostraron los resultados de eficacia y seguridad del ECA CheckMate 025 a los dos (Plimack et al., 2016) y tres (Sharma et al., 2017) años de seguimiento. En dichas publicaciones no se mostraron los datos de SG, mortalidad, o calidad de vida de los pacientes con CCRcc avanzado, con progresión de enfermedad a dos líneas de terapia anti-angiogénica previa (población de interés del presente dictamen). Tampoco incluyeron resultados de la calidad de vida en la población general. Y, con relación a la seguridad, no se mostraron el total de EA, ni de EA serios en los grupos de tratamiento. Por lo tanto, los resultados de los estudios de seguimiento a los dos y tres años (Plimack et al., 2016 y Sharma et al., 2017) no agregan nueva información con respecto a los resultados publicados por Motzer et al.,

2015 y Cella et al., 2016 respecto a los desenlaces de relevancia clínica para el total de pacientes provenientes del ECA CheckMate 025.

En resumen, con base en la evidencia indirecta proveniente del ECA CheckMate 025, no sería posible determinar un balance riesgo beneficio favorable para nivolumab, en comparación con la MTSP, en la población de la pregunta PICO. Esto debido a no se ha podido demostrar que nivolumab ofrezca un beneficio neto en desenlaces clínicamente relevantes, desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida, o que presente un mejor perfil de seguridad que la MTSP en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Así, con la evidencia actualmente disponible y considerando el alto costo de nivolumab (costo anual por paciente de S/ 323,584.80), no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable, ya que la aprobación de uso de nivolumab significaría la derivación de los recursos de la institución para la adquisición de una tecnología de beneficio incierto, poniendo en riesgo la financiación de otras intervenciones que ofrecen un beneficio para la salud de los asegurados.



VI. CONCLUSIONES



- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible en la actualidad en relación con la eficacia y seguridad de nivolumab comparada con la MTSP en pacientes adultos con CCRcc avanzado, irresecable, con progresión a dos líneas de tratamiento previo con terapia anti-angiogénica.
- Las guías de NCCN y EAU recomiendan nivolumab como tratamiento de la población de la pregunta PICO, mientras que ESMO recomienda que este grupo de pacientes sean reclutados en un ECA. Además, NCCN recomienda la MTSP en los pacientes que no son candidatos para recibir terapia subsecuente.
- La tres ETS incluidas recomendaron el uso de nivolumab para los pacientes con CCR avanzado luego de dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica, condicionado a un descuento sobre el precio del medicamento acordado de manera confidencial con el laboratorio que lo manufactura. Sin embargo, estas recomendaciones no pueden transferirse directamente al contexto de EsSalud, dado que las características de los sistemas de salud de estos países y su contexto difieren del nuestro.



- Todos los documentos basaron sus recomendaciones en el ECA CheckMate 025, el cual comparó nivolumab con everolimus para el tratamiento de los pacientes adultos con CCRcc avanzado, con progresión a una y dos líneas de tratamiento previo con terapia anti-angiogénica. Dicho ensayo constituye evidencia indirecta dado que la población de la pregunta PICO (i. e. pacientes con CCRcc avanzado que habían recibido dos líneas de terapia anti-angiogénica previa) está representada sólo por el 28 % de los pacientes incluidos en el estudio; mientras que el comparador, everolimus, no corresponde al comparador de la pregunta PICO (i. e. MTSP). Dichos resultados corresponden a un análisis interino con el 70 % de madurez de la data de mortalidad.



- Según el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, en la población total del ensayo CheckMate 025, luego de hacer la corrección por sobrestimación en desenlaces truncados, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en SG entre nivolumab y everolimus. Asimismo, el análisis exploratorio del subgrupo de interés del presente dictamen preliminar tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y everolimus en la sobrevida global. Si bien no se reportaron los resultados de calidad de vida y de eventos adversos en la población de interés, en la población total del estudio no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida, ni diferencias estadísticamente significativas en las tasas de EA serios, EA totales y discontinuación de tratamiento debido a EA.



- Para asumir una comparación indirecta entre nivolumab y la MTSP, el Equipo Técnico del IETSI tuvo en cuenta los resultados generales del estudio CheckMate 025 (nivolumab en comparación con everolimus) y el estudio RECORD-1 (everolimus en comparación con la MTSP), utilizando everolimus como comparador en común. Ambos estudios fueron evaluados previamente en el Dictamen Preliminar N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (ECA RECORD-1) y el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (ECA CheckMate 025), y tuvieron similares criterios de selección de la muestra, y similares proporciones de pacientes que calzan de manera exacta a la población de interés del presente dictamen preliminar.



- Así, se tiene que en el ECA RECORD-1 no se observaron diferencias entre everolimus y la MTSP en la SG y la calidad de vida, pero everolimus se asoció con una mayor tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA, en la población total del estudio. Por otro lado, en el ECA CheckMate 025, no se observaron diferencias entre nivolumab y everolimus en la SG, calidad de vida y los EA, en la población total del estudio. Debido al similar perfil de seguridad de ambos medicamentos en observado en dicho ensayo, se podría esperar que nivolumab, al igual que everolimus frente a MTSP, también presente una mayor tasa de discontinuación por eventos adversos que MTSP.



- Así, con la evidencia disponible en la actualidad no es posible determinar un balance riesgo beneficio favorable para nivolumab, en comparación con la MTSP, en nuestra población de interés. Esto debido a no se ha podido demostrar que nivolumab ofrezca un beneficio en desenlaces clínicamente relevantes como la SG y la calidad de vida en la población de la pregunta PICO. Además, no se ha demostrado que nivolumab presente un mejor perfil de seguridad que la MTSP. Estos hallazgos impiden que una recomendación a favor del uso de nivolumab pueda ser respaldada técnicamente.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de los pacientes con CCRcc avanzado, irreseccable, con progresión a dos líneas de tratamiento con terapia anti-angiogénica.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III, de buena calidad metodológica que aporte información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con CCRcc avanzado, irresecable, con progresión a dos líneas de tratamiento sistémico previo con terapia anti-angiogénica.

Los médicos especialistas, de conocer otras alternativas de tratamiento dentro del mercado peruano para esta condición, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



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

Amzal, B., Fu, S., Meng, J., Lister, J., & Karcher, H. (2017). Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS ONE*, 12(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184423>

Bassler, D., Briel, M., Montori, V. M., Lane, M., Glasziou, P., Zhou, Q., ... Ramsay, T. (2010). Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*, 303(12), 1180-1187. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>



Bellmunt, J., Puente, J., Garcia de Muro, J., Lainez, N., Rodríguez, C., Duran, I., & Spanish Society for Medical Oncology. (2014). SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 16(12), 1043-1050. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1219-1>

Cella, D., Grünwald, V., Nathan, P., Doan, J., Dastani, H., Taylor, F., ... Motzer, R. J. (2016). Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(7), 994-1003. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30125-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30125-5)

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2018, noviembre 28). *Nivolumab*. Resolución Directoral R.D. N.º 8817-2018-DIGEMID/DPF/UFPBNDYO/MINSA.



EMA, European Medicines Agency. (2017, diciembre 31). OPDIVO, INN-nivolumab. Recuperado 7 de marzo de 2019, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf

Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., ... Horwich, A. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 0, 1-15. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>

Escudier, Bernard, Eisen, T., Stadler, W. M., Szczylik, C., Oudard, S., Staehler, M., ... Bukowski, R. M. (2009). Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(20), 3312-3318. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511>

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

IETSI-EsSalud. (2017a, enero 1). *Eficacia y seguridad de everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa*. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Recuperado de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_004_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf

IETSI-EsSalud. (2017b, mayo 1). Eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Recuperado 26 de marzo de 2019, de www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_17_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf



IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social. (2013, enero 1). *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Renal en el Adulto*. Recuperado de <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/607GER.pdf>

INEN, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2013, enero 1). *Guía de práctica clínica de neoplasias malignas de riñón, excepto de la pelvis renal*. Recuperado de http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014_GUIA_DE_PRACTICA_CLINICA_DE_NEOPLASIAS_MALIGNAS_DE_RI%C3%91%C3%93N_EXC_EPTO_DE_LA_PELVIS_RENAL.pdf

Ljungberg, B., Bensalah, K., Bex, A., Canfield, S., Dabestani, S., Giles, R. H., ... Volpe, A. (2017, enero 1). Renal Cell Carcinoma. Recuperado 31 de octubre de 2018, de Uroweb website: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>



Lyu, C., Li, W., Liu, S., Gao, S., Zhang, H., Hao, L., ... Wang, N. (2018). Systematic review on the efficacy and safety of immune checkpoint inhibition in renal cell carcinoma. *Future Oncology (London, England)*, 14(21), 2207-2221. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0193>

Malouf, G. G., Flippot, R., & Khayat, D. (2016). Therapeutic Strategies for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in Whom First-Line Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Directed Therapies Fail. *Journal of Oncology Practice*, 12(5), 412-420. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.011809>

Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., ... CheckMate 025 Investigators. (2015). Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 373(19), 1803-1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>



Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., Porta, C., Bracarda, S., ... RECORD-1 Study Group. (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet (London, England)*, 372(9637), 449-456. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)

Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., Porta, C., Bracarda, S., ... RECORD-1 Study Group. (2010). Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 116(18), 4256-4265. <https://doi.org/10.1002/cncr.25219>

Motzer, R. J., Jonasch, E., Agarwal, N., Bhayani, S., Bro, W., & Chang, S. (2019). NCCN Guidelines. Kidney Cancer. Version 3.2019—February 6, 2019. *Kidney Cancer*, 61.

NHS, National Health Service, & England Cancer Drugs Fund Team. (2016, enero 1). Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund)—A new deal for patients, taxpayers and industry. Recuperado 28 de agosto de 2018, de <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>

NICE, National Institute for Health Care Excellence. (2016, enero 1). Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Recuperado 31 de octubre de 2018, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>

pCODR, Pan Canadian Oncology Drug Review. (2016, enero 1). *Final recommendation. Opdivo for the treatment of patients with advanced or metastatic renal cell cancer who have received prior systemic therapy*. Vol. 2016. Recuperado de https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_rcc_fn_cgr.pdf



Plimack, E., Motzer, R. J., Escudier, Bernard, Sharma, P., McDermott, D., George, S., & Hammers, H. J. (2016, octubre 7). Two-Year Efficacy and Safety Update: Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab vs Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC) | NCI Cancer Conference abstracts. Recuperado 26 de marzo de 2019, de <http://abstracts.nci.org.uk/abstract/two-year-efficacy-and-safety-update-phase-iii-checkmate-025-study-of-nivolumab-vs-everolimus-in-patients-with-advanced-renal-cell-carcinoma-arcc/>

Quiroga Matamoros, W., Fernandez, F., Citarella Otero, D., Rangel, J., Estrada Guerrero, A., & Patiño, I. D. (2016). Guía de manejo del carcinoma de células renales. *Urología Colombiana*, 25(2), 169-189. <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.03.002>

Rijnders, M., de Wit, R., Boormans, J. L., Lolkema, M. P. J., & van der Veldt, A. A. M. (2017). Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers. *European Urology*, 72(3), 411-423. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.012>



Sharma, P., Tykodi, S., Escudier, B., Carducci, M., Outard, S., & Hammers, H. (2017, octubre 1). Three-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC) | NCI Cancer Conference abstracts. Recuperado 26 de marzo de 2019, de <http://abstracts.nci.org.uk/abstract/three-year-efficacy-and-safety-update-from-the-phase-iii-checkmate-025-study-of-nivolumab-versus-everolimus-in-patients-with-advanced-renal-cell-carcinoma-arcc/>



Shrimali, R. K., Janik, J. E., Abu-Eid, R., Mkrtychyan, M., & Khleif, S. N. (2015). Programmed death-1 & its ligands: Promising targets for cancer immunotherapy. *Immunotherapy*, 7(7), 777-792. <https://doi.org/10.2217/imt.15.49>

SMC, Scottish Medicines Consortium. (2017, enero 1). Nivolumab, 10mg/mL concentrate for solution infusion (Opdivo). Recuperado 31 de octubre de 2018, de Scottish Medicines Consortium website: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-resubmission-118816/>

Tomita, Y., Fukasawa, S., Shinohara, N., Kitamura, H., Oya, M., Eto, M., ... Ozono, S. (2017). Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 47(7), 639-646. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx049>

Unverzagt, S., Moldenhauer, I., Nothacker, M., Roßmeißl, D., Hadjinicolaou, A. V., Peinemann, F., ... Seliger, B. (2017). Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD011673. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011673.pub2>

Zarrabi, K., Fang, C., & Wu, S. (2017). New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0374-y>

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 29 de octubre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 Search (Carcinoma* Renal Cell [tiab] OR Renal Cell Cancer* [tiab])	37940
	#2 Search ((Metastasis [tiab] OR metastatic [tiab] OR recurren* [tiab] OR progressive [tiab] OR unresectable [tiab] OR Neoplasm Metastasis [Mesh] OR Neoplasm Invasiveness [Mesh] OR Neoplasm* Recurrence Local [Mesh] OR progress* [tiab] OR metasta* [tiab])	1462784
	#3 Search (nivolumab [tiab] OR MDX-1106 [tiab] OR ONO-4538 [tiab] OR BMS-936558 [tiab] OR Opdivo [tiab])	3666
	#4 Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSHTerms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSHTerms])	1825637
	#5 Search systematic [sb]	56898
	#6 #4 OR #5	1851668
	#7 #1 AND #2 AND #3 AND #6	112

Tabla 2. Estrategia de búsqueda de Cochrane.

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 29 de octubre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 carcinoma* renal cell OR cancer* renal cell	4740
	#2 metastasis OR metastatic OR recurren* OR progressive OR unresectable OR neoplasm metastasis OR neoplasm invasiveness OR neoplasm* recurrence local OR progress* OR metasta*	169073
	#3 nivolumab OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR opdivo	1382
	#4 #1 AND #2 AND #3	212

