



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° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
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**



**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**



Mayo, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

El Dr. Manuel Leiva ha recibido financiamiento por parte de Bristol-Myers Squibb por investigación. Los demás miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. 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° 017–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
CCR	Carcinoma de células renales
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Instrumento europeo de calidad de vida-5 dimensiones
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluaciones de Tecnología Sanitaria
FDA	USA Food and Drug Administration
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms
GPC	Guías de práctica clínica
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia
PD-1	Receptor de muerte programada 1
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RICE	Razón incremental de costo-efectividad
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa
TRO	Tasa de respuesta objetiva





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	18
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	20
iv. LITERATURA SUGERIDA POR LOS ESPECIALISTAS.....	25
V. DISCUSIÓN	30
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	40



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El carcinoma de células renales (CCR) representa el 80% de todos los tipos de tumores malignos de riñón. De ellos, el subtipo histológico de células claras es el más frecuente (80%). En el Perú, el cáncer de riñón representa el 3% de todos los cánceres registrados (National Comprehensive Cancer Network 2016; American Cancer Society 2014).
- Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina (IgG4), que potencia la respuesta de los linfocitos T incluyendo la respuesta antitumoral, por medio del bloqueo de PD-1, permitiendo así que las células neoplásicas sean más vulnerables ante la acción antitumoral del sistema inmune (European Medicines Agency 2016).
- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab, en comparación a la mejor terapia de soporte, 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 (TKI). No obstante, dado que no se encontraron ensayos clínicos que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen, se decidió incluir ensayos clínicos que pudieran brindar evidencia indirecta en relación a la pregunta PICO de interés.
- Las guías de práctica clínica (GPCs) para el manejo del carcinoma de células renales realizadas por la EAU, la NCCN y la ESMO, y las evaluaciones de tecnologías sanitarias elaboradas por NICE (Reino Unido) y CADTH (Canadá) recomiendan el uso de nivolumab en pacientes que han progresado a la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. No obstante, tanto NICE como CADTH condicionan su recomendación a un descuento sobre el precio de nivolumab por lo que no es posible valorar el efecto de esta decisión en un contexto como el peruano. y por ende el IETSI no puede extrapolar la información al contexto de EsSalud.
- Todas las recomendaciones del uso de nivolumab se basan en el estudio CheckMate 025, ensayo clínico de fase 3, etiqueta abierta y multicéntrico que encontró en un análisis interino una diferencia estadísticamente significativa en términos de supervivencia global a favor de nivolumab en comparación a everolimus (25 meses vs 19.6 meses; HR, 0.73; IC 98.5%, 0.57 – 0.93; p=0.002) en pacientes con CCR avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo con TKIs. Además, encontró que nivolumab fue mejor tolerado y estuvo asociado a una mejor calidad de vida con respecto a everolimus en esta misma condición clínica.



- Sin embargo, el estudio CheckMate 025 tuvo limitaciones importantes que afectan la validez de sus resultados. Estas limitaciones incluyen el hecho que los resultados corresponden a un análisis interino, el cual, si bien consideró los ajustes estadísticos pre-especificados del alfa, esto no fue suficiente para evitar la sobreestimación del tamaño del efecto que surge del análisis de datos inmaduros. De hecho, al aplicar el ajuste al riesgo relativo (RR) para estudios truncados prematuramente sugerido por Bassler et al., la diferencia previamente encontrada en el RR de muerte entre nivolumab y everolimus se mitigó completamente. En ese contexto, el ensayo CheckMate 025 tiene una limitante importante al basar sus conclusiones en un análisis estadístico con datos inmaduros lo que puede haber llevado a que la modesta diferencia de 5.4 meses en sobrevida global entre ambos medicamentos sea un hallazgo espurio, producto de la sobreestimación asociada con los análisis interinos.
- Dicha limitante respecto a la sobreestimación del efecto tiene especial relevancia por el hecho de que el grupo de comparación fueron pacientes que usaron everolimus, el cual no es una droga que no ha demostrado ser segura y eficaz con respecto al placebo, en términos de mayor sobrevida global y calidad de vida para dicha población de pacientes. Además, como también se evidencia en el Dictamen Preliminar 004-SubDPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017, everolimus ha mostrado tener una mayor tasa de eventos adversos asociados al tratamiento e interrupciones debido a eventos adversos en comparación al placebo, lo cual se condice con los resultados del estudio CheckMate 025, en donde se reportó un deterioro en la calidad de vida en pacientes tratados con everolimus.
- Así, en la presente evaluación no se ha encontrado evidencia científica que permita sustentar consistentemente un beneficio neto de nivolumab con respecto a placebo o el mejor tratamiento de soporte en este escenario clínico. Futuros reportes con datos finales del estudio CheckMate 025, así como también ensayos clínicos adicionales ayudarán a esclarecer la incertidumbre del efecto de nivolumab, aún frente a placebo, en una población de pacientes en las que las opciones terapéuticas son muy escasas.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso 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.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del medicamento nivolumab 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. Así, el médico oncólogo Alejandro Figueroa Torrejón del servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el médico oncólogo Cesar A. Torres Mattos del servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara y el médico oncólogo Oscar Carnero Fuentes del Hospital Nacional Carlos Segúin Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Pacientes adultos con carcinoma e células renales claras en estadio avanzado o metastásico, performance status ECOG 0-2 que hayan progresado al menos a una terapia antiangiogénica previa
I	Nivolumab 3mg/Kg IV cada 2 semanas hasta que el beneficio clínico se observe o toxicidad inaceptable
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de supervivencia global • Tasa de respuesta objetiva • Mediana de supervivencia libre de progresión • Eventos adversos 3-4 • Muertes

Hospital Nacional Guillermo Almenara

P	<p><u>Casi índice:</u> mujer de 59 años con cáncer renal metastásico, AP: carcinoma de células claras. Progresión a sunitinib. IK: 80.</p> <p><u>Por extensión:</u> pacientes con cáncer renal metastásico. AP: carcinoma de células claras. Progresión a sunitinib. Karnofsky > 70. Adecuada función hematológica, hepática y renal.</p>
---	--

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
 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

I	Nivolumab
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Tasa de respuesta objetiva

Hospital Nacional Carlos Segúin Escobedo

P	Paciente adulto con carcinoma de células renales claras metastásico, performance status ECOG 0, con progresión a sunitinib
I	Nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas hasta que el beneficio clínico se observe o toxicidad inaceptable
C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de Sobrevida global • Tasa de respuesta objetiva • Mediana de sobrevida libre de progresión • Eventos adversos grado 3-4 • Calidad de vida • Muertes

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

P	Paciente adulto con cáncer renal de células claras metastásico que ha progresado a primera línea de tratamiento con inhibidor de la tirosina quinasa
I	Nivolumab
C	Mejor terapia de soporte
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Calidad de vida • Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, el carcinoma de células renales (CCR) es el tipo más frecuente de cáncer de riñón en adultos y representa hasta el 80% de los diagnósticos de cáncer renal (National Comprehensive Cancer Network 2016; American Cancer Society 2014).

El carcinoma renal de células claras es el tipo histológico más común, representando el 75 al 80% de todos los CCR (Atkins 2017). Aproximadamente el 60% o más pacientes con CCR de células claras tienen el gen supresor de tumores Von Hippel Lindau VHL inactivado, generándose así la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que favorece la angiogénesis y el crecimiento tumoral (Wiesener et al. 2001; Rini and Small 2005).

La aparición del CCR se ha asociado a factores externos carcinogénicos (tabaco, exposición a asbesto, productos de petróleo y metales pesados) y factores genéticos hereditarios (American Cancer Society 2014). En Estados Unidos, esta neoplasia es la octava más frecuente, registrándose aproximadamente 64,000 nuevos casos y 14,000 muertes relacionadas por año, convirtiéndolo en el cáncer más letal de los urológicos (Siegel, Naishadham, and Jemal 2012; Sankin et al. 2015). En el Perú, el cáncer de riñón representa el 3% de todos los cánceres registrados, y es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1) (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2014).

La CRR puede ser clasificada como: i) enfermedad localizada, la cual incluye los estadios IA, IB, II y III, y ii) enfermedad avanzada o estadio IV (Atkins 2017). A mayor es el estadio del CCR, menos favorable es el pronóstico del paciente. Se estima que la supervivencia a 5 años en pacientes con CCR de células claras es de 91%, 74%, 67% y 32% para los estadios I, II, III y IV, respectivamente (Tsui et al. 2000). Las localizaciones más comunes de propagación son los pulmones, los huesos, el hígado, cerebro y los ganglios linfáticos distantes (American Cancer Society 2014).

En la actualidad, más del 50% de los CCR se detectan de manera incidental. Este cáncer puede incluir los siguientes síntomas: hematuria, dolor lumbar, sensación de masa abdominal, fatiga, pérdida de peso, fiebre y anemia. La mayoría de estos tumores se diagnostican por medio de una tomografía computarizada abdominal o resonancia magnética (Börje Ljungberg et al. 2009; American Cancer Society 2014).

Con respecto al tratamiento, se recomienda la extirpación quirúrgica de todo el riñón o parte de él (nefrectomía parcial o nefrectomía ahorradora de nefronas). Sin embargo, a pesar de ello, la cura total no es predecible (National Comprehensive Cancer Network 2016).

El tratamiento sistémico de primera línea del CCR metastásico de células claras incluye el uso de inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) como el sunitinib (Escudier et



al. 2016), el cual ha sido previamente aprobado por el IETSI-EsSalud (Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud 2015).



En el contexto de EsSalud, el tratamiento de los pacientes que han progresado a la terapia con TKIs es básicamente de soporte y de tratamiento de las complicaciones específicas. No obstante, se han postulado alternativas de tratamiento como la inmunoterapia, la cual incluye nivolumab, y el uso de los inhibidores del complejo de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR), como el everolimus; sin embargo, el uso de este último agente no fue aprobado por el IETSI-EsSalud dada la incertidumbre en su relación riesgo/beneficio (IETSI - EsSalud 2017). Los fármacos sorafenib y axitinib también fueron previamente evaluados y no aprobados por el IETSI para el tratamiento de segunda línea, en el contexto de población de interés, dado la falta de evidencia sólida sobre el beneficio neto adicional de estos tratamientos sobre la mejor terapia de soporte (Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud 2016b; Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud 2016a).



Así, el presente documento tuvo como objetivo evaluar la 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.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina (IgG4), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloque su interacción con PD-L1 y PD-L2. El PD-1 es una molécula que se encuentra en las células T y que juega un papel importante en la supresión de la respuesta inmune. El acoplamiento del PD-1 con los ligando PD-L1 y PD-L2, los cuales se manifiestan en las células presentadoras de antígenos y pueden ser expresados por tumores y otras células en el microambiente tumoral, hace que el sistema inmunitario reconozca a las células tumorales como células normales, impidiendo así la proliferación de las células T, el ataque de estas células hacia los tejidos inflamados y las células neoplásicas (European Medicines Agency 2016), y la amplificación de la respuesta inmune.

Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, permitiendo así que las células neoplásicas sean más vulnerables ante los ataques del sistema inmunitario (European Medicines Agency 2016).

Nivolumab está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) y por la agencia europea de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
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

medicamentos, European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico en pacientes adultos que han recibido tratamiento previo (U.S. Food and Drug Administration 2017; European Medicines Agency 2017)

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 18 de Noviembre del 2020, con número de registro: RS BE01028, y bajo el nombre comercial Opdivo 10 mg/mL(Bristol-Myers Squibb) (DIGEMID - MINSA 2017).

El costo de adquisición de nivolumab es de aproximadamente S/. 2,247.12 por un vial de 4 ml (40 mg). Considerando el precio de adquisición de cada ampolla y una dosis de 3mg/kg de peso cada 2 semanas, para el tratamiento de un paciente de 60 kilos, se necesitaría aproximadamente 5 viales, por lo que el costo ascendería a S/. 11,235.6 para una sola dosis y el tratamiento anual sería de aproximadamente S/. 269,654.40 por persona.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la evidencia científica, en relación a la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de CCR metastásico de células claras. Se utilizó las bases de datos MEDLINE y TRIPDATABASE, priorizándose evidencia proveniente de ensayos clínicos. Una vez identificados los artículos que respondían a la pregunta PICO, se pasó a revisar la bibliografía incluida en dichos artículos seleccionados, con la finalidad de identificar evidencia adicional. Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Cochrane Collaboration. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

- Nivolumab
- Opdivo
- Renal Cell Cancer
- Carcinoma, renal cell (MeSH¹)
- Metastatic renal cell carcinoma
- Clear-cell metastatic renal cell carcinoma
- Clear cell RCC
- Adult (MeSH)
- Carcinoma de Células Renales (DeCS²)
- Clinical trial
- Systematic
- Meta-analysis

¹ Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*)

² Descriptores en Ciencias de la Salud

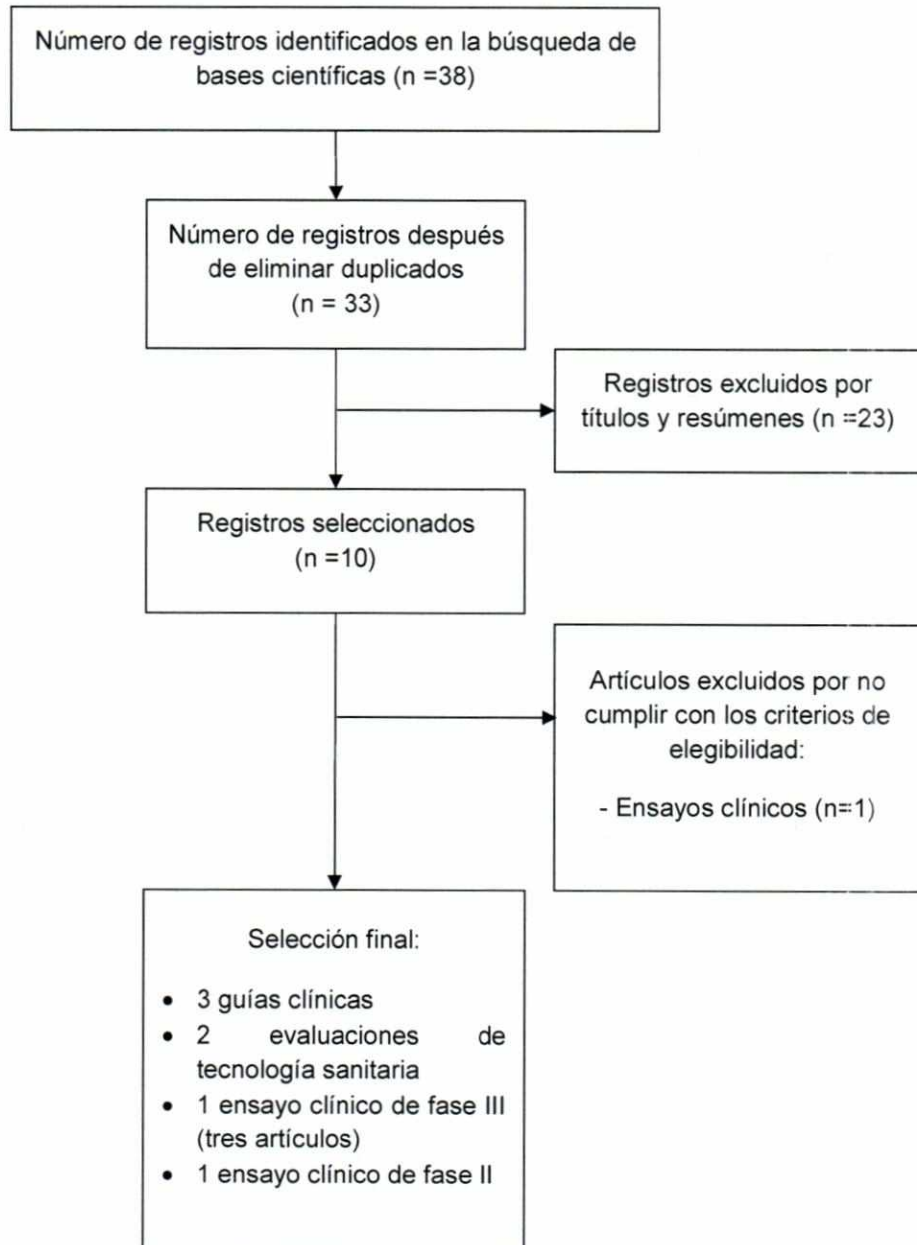
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Con respecto a las GPCs, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la graduación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Asimismo, a solicitud de los médicos especialistas que forman parte de la presente evaluación, se incluyeron ensayos clínicos de fase II y análisis interinos de ensayos clínicos de fase III no pre-especificados en los protocolos de estudio.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de nivolumab, en comparación a la mejor terapia de soporte, 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. Debido a que no se encontraron ensayos clínicos que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen, se decidió incluir ensayos clínicos que pudieran brindar evidencia indirecta en relación a la pregunta PICO de interés.



Guías de práctica clínica (GPC): Se incluyeron las guías para el manejo del carcinoma de células renales realizada por la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés), la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés).



Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): Se incluyeron las evaluaciones elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés).

Revisiones sistemáticas o meta-análisis: No se encontraron revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Ensayos clínicos: Se encontraron dos artículos científicos reportando los resultados del ensayo clínico de fase III CheckMate 025 (Motzer, Escudier, et al. 2015; David Cella et al. 2016). Este ensayo de fase 3 evaluó la eficacia clínica y seguridad de nivolumab, con respecto a everolimus, en pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico de células claras en términos de sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y eventos adversos. Adicionalmente, como sugerencia de los especialistas, se incluyó un ensayo clínico de fase II cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de tres dosis de nivolumab en la población de interés (Motzer, Rini, et al. 2015), y un análisis interino del estudio CheckMate 025 con un periodo mínimo de 26 meses de seguimiento (Tomita et al. 2017).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA



European Association of Urology, 2016 - “Guidelines on Renal Cell Carcinoma” (B Ljungberg et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el manejo del carcinoma de células renales realizada por Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés). La guía utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde el nivel de la evidencia fue medida de 1 a 4, y la fuerza de las recomendaciones de A a C de acuerdo a la metodología del centro de Oxford.

El grupo elaborador de esta guía realizó una recomendación fuerte (categoría A) sobre el uso de nivolumab en pacientes con CCR metastásico tratados con uno o dos regímenes previos con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluyendo a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs). Esta recomendación se basó en la evidencia proveniente del ensayo clínico aleatorizado CheckMate 025 (categoría 1b), el cual es descrito y evaluado a profundidad más adelante en el presente dictamen.

Entre las limitaciones de la guía se encuentra la falta de una revisión externa y el conflicto de interés con la industria que produce nivolumab (Bristol-Myers Squibb), declarado por un tercio de los miembros panel elaborador de la guía.

National Comprehensive Cancer Network, 2016 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer” (National Comprehensive Cancer Network 2016)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer renal elaborado por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés). La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaborados de la guía, clasificándolas en 4 categorías según su instrumento de gradación (1, 2A, 2B y 3).

Dentro de su algoritmo para la terapia sistémica del cáncer renal avanzado o metastásico e irresecable con histología de células claras, recomienda como terapia de segunda línea el uso de nivolumab o cabozantinib junto con la mejor terapia de soporte (opciones preferidas con categoría 1, basadas en el nivel de evidencia más alto y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada).





En la sección descriptiva sobre cada una de las terapias sistémicas de segunda línea para el CCR de células claras, menciona que la evidencia que soporta el uso de nivolumab está basada en información de un ensayo clínico de fase 3 (CheckMate 025) que evaluó la eficacia clínica y seguridad de nivolumab comparado con everolimus. Este estudio será descrito más adelante en el presente documento, en la sección de ensayos clínicos.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Entre las limitaciones de la metodología se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos. Cabe mencionar que el presidente, el vice-presidente, así como también otros miembros del panel elaborador de esta guía, reportaron recibir honorarios por parte de Bristol-Myers Squibb, la empresa farmacéutica que fabrica nivolumab.



En general, esta guía recomienda el uso de nivolumab como terapia de segunda línea preferida en pacientes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico después del uso de un inhibidor de la tirosina quinasa. Sin embargo, esta recomendación surge a partir de un único ensayo clínico cuya descripción y análisis será realizada más adelante en el presente dictamen.



European Society for Medical Oncology, 2016 – “ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Escudier et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma celular renal elaborado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés).

La guía utilizó un instrumento de graduación adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia del I al V.

En la sección de tratamiento médico para la enfermedad metastásica de células claras, la guía recomienda el uso de nivolumab como también de cabozantinib en la terapia de segunda línea, basado en el nivel más alto de la evidencia (I: basado en un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad metodológica, A: evidencia fuerte con beneficio clínico sustancial). Si ninguno de estos dos fármacos estuviera disponible, ESMO recomienda el uso de everolimus (II: basado en un ensayo clínico con riesgo de sesgo, B: evidencia fuerte o moderada con respecto a eficacia pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado) o axitinib (con la misma graduación que everolimus).



La recomendación de nivolumab como terapia de segunda línea para el tratamiento de CCR de células claras se basa en un ensayo clínico (CheckMate 025), que como se ha mencionado será descrito más adelante en el presente documento, en la sección de ensayos clínicos.



Entre las principales limitaciones de la metodología de la guía se encuentran la descripción poco clara sobre la metodología de búsqueda de evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Es de notar que la mitad de los miembros del comité elaborador de esta guía declararon tener conflicto de interés de tipo financiero con la empresa farmacéutica que produce nivolumab.



ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 – “Nivolumab for previously treated advances renal cell carcinoma” (NICE 2016)

NICE realizó una evaluación sobre la evidencia disponible de la efectividad clínica y costo-efectividad de nivolumab como terapia de segunda línea para pacientes con CCR avanzado o metastásico previamente tratados.



Esta evaluación se basó en la evidencia relacionada al estudio CheckMate 025, un ensayo clínico aleatorizado controlado de etiqueta abierta que comparó nivolumab con everolimus, el cual será descrito en el presente dictamen en la sección ensayos clínicos. El grupo evaluador de NICE notó que los pacientes que recibieron nivolumab tuvieron una sobrevida global ligeramente mayor (mediana 25 meses) que los pacientes que recibieron everolimus (mediana 19.6 meses) (*hazard ratio* o HR < 1), resultando en un HR de 0.73 (98.5% CI 0.57 – 0.93; p=002). Después de la evaluación, el comité concluyó que nivolumab extendía la sobrevida global por una mediana de 5.4 meses con respecto a everolimus en pacientes con 1 o 2 tratamientos previos con TKIs, pero que existía incertidumbre sobre la magnitud del beneficio a largo plazo, ya que el periodo de seguimiento del ensayo fue corto, con un periodo mínimo de 14 meses. Los eventos adversos (EA) totales y los EA de grado 3 o 4 relacionados al tratamiento fueron experimentados en el 79% y 19% de los pacientes tratados con nivolumab, respectivamente. Los EA más comunes fueron los siguientes: cansancio, rash, prurito, diarrea, náuseas y disminución del apetito. Además, la discontinuación del tratamiento debido a EA relacionadas al tratamiento ocurrió en el 8% de los pacientes tratados con nivolumab.



NICE no pudo llevar a cabo un meta-análisis en red que le permitiera comparar la eficacia clínica de nivolumab versus la mejor terapia de soporte (comparación indirecta enlazando los estudios CheckMate 025 [nivolumab comparado con everolimus] y

RECORD-1 [everolimus comparado con mejor terapia de soporte]) debido a los diferentes criterios de inclusión y metodologías de los estudios.

Con respecto al análisis de costo-efectividad, el cual consideró la negociación de un descuento de carácter confidencial entre NICE y la industria que produce nivolumab, el comité de NICE observó que la mayoría de las razones incrementales de costo efectividad (RICEs) estaban por debajo de los £ 50,000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado para nivolumab comparado con axitinib, everolimus o la mejor terapia de soporte. De este modo el comité concluyó que nivolumab podría ser considerado costo-efectivo en el marco de los recursos del Servicio Nacional de Salud de Reino Unido siempre y cuando existiera el descuento confidencial pactado al cual no se tiene acceso.

En base a esta revisión, NICE recomienda el uso de nivolumab, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento del carcinoma avanzado o metastásico de células renales en adultos, recomendación condicionada a un descuento confidencial sobre el precio de nivolumab para alcanzar el nivel de costo-efectividad.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 – Pan-Canadian Oncology Drug Review: “Nivolumab (Opdivo) for metastatic renal cell carcinoma” (CADTH 2016)

El propósito de esta evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal avanzado o metastásico que han recibido terapia sistemática previa. Esta evaluación incluyó una revisión sistemática y la participación de un grupo de expertos clínicos (proveniente de ministerios de salud y agencias de cáncer de 9 provincias canadienses) y de defensa del paciente.

La CADTH encontró que el único ensayo que permitía responder a los objetivos de su evaluación era el estudio CheckMate 025, el cual será descrito en el presente documento, más adelante, en la sección de ensayos clínicos. En resumen, este estudio encontró, en base a un análisis interino, una supervivencia global que llegó a ser estadísticamente mayor en los pacientes tratados con nivolumab con respecto a los tratados con everolimus. Además, nivolumab fue mejor tolerado y estuvo relacionado a una mejor calidad de vida con respecto a everolimus, lo cual concordó con lo reportado por los grupos de defensa del paciente.

Basado en los resultados del CheckMate 025, el comité evaluador del CADTH concluyó que existe un beneficio neto mediante el uso de nivolumab con respecto al uso de everolimus en el tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR avanzado o metastásico; no obstante, recomendó su financiamiento siempre y cuando



haya una reducción en el costo, ya que, al precio actual, nivolumab no resulta ser costo-efectivo en este tipo de pacientes en el contexto de Canadá. (Nota: la descripción del único estudio que sustenta la recomendación de la CADTH se ve más adelante en la presente evaluación de tecnología sanitaria).

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III CheckMate 025 ClinicalTrials.gov ID: NCT01668784

Se presentarán los resultados de dos publicaciones en relación a este ensayo: Motzer et al, 2015 y Cella et al., 2016. Al respecto es importante precisar que los resultados de este ensayo fueron clasificados por el grupo evaluador del IETSI como evidencia indirecta ya que el grupo comparador del estudio no fue la mejor terapia de soporte o placebo, sino everolimus. Asimismo, cabe señalar que los autores de ambas publicaciones recibieron honorarios por parte de la empresa farmacéutica que fabrica nivolumab.

Así, el objetivo de este ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta, y multicéntrico fue comparar la eficacia y seguridad de nivolumab versus everolimus en pacientes adultos con CCR avanzado o metastásico de células claras previamente tratados con inhibidores de la tirosina quinasa.

Fueron elegibles los pacientes con 18 años o mayores, tratados con uno o dos regímenes previos con inhibidores de la tirosina quinasa y con un puntaje mayor o igual a 70 en la escala de rendimiento de Karnofsky (escala que oscila entre 0 y 100, en donde los puntajes más altos indican una mejor capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias). La aleatorización de los pacientes se estratificó de acuerdo a la región de procedencia, el grupo pronóstico según el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)* y el número de terapias previas con TKIs (uno o dos). El desenlace clínico primario fue la sobrevida global (SG) y los secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la sobrevida libre de progresión, la calidad de vida y la tasa de eventos adversos. El tamaño de muestra y el análisis estadístico se calcularon considerando 569 eventos de SG (569 muertes).

Los pacientes recibieron nivolumab en dosis de 3 mg por kilogramo del peso corporal como infusión intravenosa de 60 minutos cada 2 semanas, o everolimus vía oral en dosis diaria de 10 mg. El tratamiento fue administrado en ciclos de 28 días. Las modificaciones de dosis fueron permitidas para nivolumab, pero no para everolimus.

La respuesta tumoral fue medida utilizando los criterios estandarizados RECIST versión 1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (Eisenhauer et al. 2009) con imágenes radiográficas cada 8 semanas durante el primer año en terapia y luego

cada 12 semanas hasta la discontinuación del tratamiento por progresión de enfermedad.

La calidad de vida fue evaluada por medio del cuestionario FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms) (D Cella et al. 2007) y el instrumento europeo de calidad de vida-5 dimensiones (EQ-5D) que consta de dos componentes: el índice de utilidad y la escala visual análoga. El FKSI-DRS evalúa nueve síntomas incluyendo falta de energía, dolor, pérdida de peso, dolor óseo, fatiga, disnea, tos, fiebre y hematuria, y oscila desde 0 a 36, en donde 36 indica el mejor puntaje posible (sin síntomas) y 0 indica el peor puntaje posible. El índice de utilidad del EQ-ED consiste en 5 dimensiones: movilidad, cuidado propio, actividades diarias, dolor/malestar y ansiedad/depresión, y es calculado con un puntaje que varía desde el peor estado de salud (i.e., inconsciente) al mejor estado de salud imaginable. La escala visual análoga del EQ-5D evalúa el estado de salud reportado por los pacientes en una escala del 0 al 100, en donde 0 representa el peor estado de salud y 100 el mejor estado de salud imaginable.

La evaluación de la calidad de vida con los cuestionarios FKSI-DRS y ED-5D se llevó a cabo antes del inicio del tratamiento (medida basal), después de la aleatorización pero antes del primer ciclo del tratamiento, en el primer día de cada ciclo (cada 4 semanas, comenzando con el ciclo 2), y en las primeras dos visitas de seguimiento. Se analizó la información de pacientes que tuvieron una evaluación en la línea de base y al menos una evaluación posterior.

Los resultados del estudio se reportaron con los datos del análisis interino pre-especificado en el protocolo del ensayo (Motzer et al., n.d.), cuando se habían producido el 70% de las muertes requeridas para el análisis final, esto es, 398 de las 569 muertes estimadas. De los 821 pacientes, 803 recibieron terapia; 406 con nivolumab y 397 con everolimus. Las características de los pacientes en ambos grupos al inicio del estudio fueron similares. La mediana de edad fue de 62 años, 75% fueron hombres y el 72% había recibido solo un TKI antes de ser enrolado al estudio. Sunitinib fue el TKI más frecuente como terapia de primera línea (59%).

Este ensayo clínico mostró –aunque con las limitaciones que surgen de tener aún datos inmaduros en un análisis interino como va a ser explicado más adelante– que los pacientes con CCR avanzado o metastásico que recibieron nivolumab tuvieron una supervivencia global mayor que aquellos que recibieron everolimus, el cual era considerado en ese momento el tratamiento de elección en el contexto de la progresión luego del uso de inhibidores de la tirosina quinasa. Los desenlaces clínicos secundarios de calidad de vida y tasa de respuesta objetiva también favorecieron al grupo de nivolumab.

Como consecuencia de este estudio, tanto la FDA como la EMA aprobaron el uso de nivolumab a una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado o metastásico después de la progresión de la enfermedad con



terapia antiangiogénica, la cual comprende el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, como el sunitinib.

Entre las limitaciones más importantes que tiene este ensayo clínico, se encuentra las siguientes:

1. La falta de "ciego". Un diseño de etiqueta abierta o falta de ciego aumenta el riesgo de sesgo de detección (i.e., cuando el investigador sabe a qué grupo se ha asignado cada participante e influye sobre la identificación de eventos) y sesgo de desempeño (i.e., cuando el paciente sabe a qué grupo se le ha asignado e influye sobre la manera en que se procede con cada grupo).
2. El grupo de comparación del estudio. el grupo de comparación, everolimus, no es una droga que haya mostrado ser segura y eficaz, con respecto al placebo, en términos de mayor sobrevida global y calidad de vida (ver Dictamen Preliminar 004-SubDPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017).
3. El análisis interino. Los resultados presentados corresponden a un análisis interino, el cual, si bien consideró los ajustes estadísticos pre-especificados para el alfa (i.e., error tipo I), esto no es suficiente para prevenir la sobreestimación del efecto en un análisis prematuro (esto será explicado más adelante).
4. El uso de terapias subsecuentes. Las terapias subsecuentes que un sujeto recibe después de mostrar progresión de la enfermedad con los fármacos experimentales pueden sesgar los resultados de la sobrevida global, los cuales, finalmente, serán atribuidos únicamente a los fármacos experimentales.

Motzer et al., 2015 – “Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma” (CheckMate 025 trial) (Motzer, Escudier, et al. 2015)

Sobrevida global:

Con un periodo de seguimiento mínimo de 14 meses, en el análisis interino con 369 muertes (i.e., el 70% de los eventos de muertes asumidos para el cálculo del tamaño de muestra), la mediana de SG era mayor en el grupo de nivolumab (25.0 meses; IC 95%, 21.8 – no alcanzado) en comparación al grupo de everolimus (19.6 meses; IC 95%, 17.6 – 23.1) con un *hazard ratio* estadísticamente significativo de 0.73 (IC 98.5%, 0.57 -0.93; p=0.002), lo cual cumplía con el criterio pre-especificado en el protocolo del estudio de superioridad (análisis interino proyectado a un nivel de significancia de 0.0148 según el método de O'Brien y Fleming). El beneficio de la SG fue significativo independientemente de la región, tratamiento previo o grupo de riesgo MSKCC. Ninguno de los términos de interacción fue significativo a un nivel de 0.05.

El número de muertes observadas fue de 183 (45%) en el grupo de nivolumab y 215 en el grupo de everolimus (52%). Así, el riesgo relativo (RR) de mortalidad entre nivolumab y everolimus fue de 0.85 (IC 95%: 0.74 – 0.98), $p=0.0280$, medida de asociación calculada por el equipo evaluador del IETSI usando los datos especificados en el artículo de Motzer et al., 2015.



Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva:

Respecto a las variables intermedias, como la sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva y el tiempo hasta la respuesta objetivo y la duración de la respuesta se tuvieron resultados inconsistentes. Así, la sobrevida libre de progresión fue de 4.6 meses (IC 95%, 3.7 – 5.4) en el grupo de nivolumab y de 4.4 meses (IC 95%, 3.7 – 5.5) en el grupo de everolimus (*hazard ratio*, 0.88; IC 95%, 0.75 – 1.03; $p=0.11$), diferencia que no fue estadísticamente significativa, pero, la TRO fue mayor en los pacientes tratados con nivolumab (25%) comparado con everolimus (5%) con un *odds ratio* de 5.98 (IC 95%, 3.68 – 9.72, $p<0.001$). El tiempo hasta la respuesta objetiva y la duración de la respuesta fue similar entre ambos grupos. Del total de pacientes que respondieron al tratamiento, 49 (48%) en el brazo de nivolumab y 10 (45%) en el brazo de everolimus continuaban teniendo respuesta al momento del análisis interino.



Calidad de vida:

Con respecto a la calidad de vida, la mediana FKSI-DRS fue de 31.0 en ambos grupos al inicio del estudio; no obstante, la mediana del incremento en el puntaje durante la terapia fue significativamente mayor en cada punto de tiempo en el grupo de nivolumab comparado al grupo de everolimus ($p<0.05$), sugiriendo una mejor calidad de vida en los pacientes tratados con nivolumab. Estos resultados deben ser valorados a la luz del Dictamen Preliminar 004-SubDPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017, como será detallado más adelante.



Eventos adversos:

Con respecto a la toxicidad, el 79% (319/406) de los pacientes tratados con nivolumab reportó eventos adversos relacionados al tratamiento, comparado al 88% (349/347) de pacientes tratados con everolimus. Los eventos adversos más comunes en los pacientes que recibieron nivolumab fueron fatiga (33%), náuseas (14%) y prurito (14%). Los eventos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en 76 pacientes (19%) tratados con nivolumab y en 145 pacientes (37%) tratados con everolimus. El evento adverso de grado 3 o 4 más común con nivolumab fue fatiga (10 pacientes, 2%) y con everolimus fue anemia (31 pacientes, 8%). La discontinuación del tratamiento debido a

eventos adversos relacionados al tratamiento ocurrieron en 31 de los 406 pacientes (8%) tratados con nivolumab y en 52 de los 397 pacientes (13%) tratados con everolimus. No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento en los pacientes tratados con nivolumab, no obstante, se reportaron dos muertes relacionadas al tratamiento con everolimus. De manera similar, estos resultados deben ser valorados a la luz del Dictamen Preliminar 004-SubDPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017, como será detallado más adelante.

Terapia subsecuente:

Del total de 821 pacientes incluidos en el estudio, 227 de 410 (55%) en el grupo de nivolumab y 260 de 411 (63%) en el grupo de everolimus recibieron terapia sistémica subsecuente. Los agentes terapéuticos más comunes usados después del tratamiento con nivolumab fueron everolimus (105 pacientes, 26%), axitinib (99 pacientes, 24%), y pazopanib (37 pacientes, 9%); mientras que los agentes más comunes después del tratamiento con everolimus fueron axitinib (149 pacientes, 36%), pazopanib (64 pacientes, 16%), y sorafenib (38 pacientes, 9%).

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

Calidad de vida:

Los resultados del análisis del FKSI-DRS y del EQ-5D (índice de utilidad y la escala visual análoga) mostraron una mejora significativa sobre la calidad de vida en los pacientes tratados con nivolumab y un empeoramiento en los pacientes tratados con everolimus ($p < 0.05$).

La diferencia media en el puntaje FKSI-DRS entre nivolumab y everolimus fue de 1.6 (IC 95%, 1.4 – 1.9; $p < 0.0001$) mediante el análisis descriptivo y de 1.7 (IC 95%, 1.2 – 2.1; $p < 0.0001$) mediante el análisis de modelo mixto de medidas repetidas, este último considerando como covariables la puntuación de la línea de base, el número de regímenes de terapias antiangiogénicas previas, la región, y el grupo de riesgo MSKCC.

En términos del puntaje del FKSI-DRS, una mayor proporción de pacientes que recibieron nivolumab tuvieron una mejora en la calidad de vida clínicamente significativa (definido como un incremento de al menos 2 puntos a partir de la medida basal) (200 [55%] de 361 pacientes en el grupo de nivolumab versus 126 [37%] de 343 pacientes en el grupo de everolimus; $p < 0.0001$). La mediana de tiempo para la mejora





de la calidad de vida fue más corta en los pacientes que recibieron nivolumab (4.7 meses, IC 95%, 3.7 – 7.5) con respecto a los pacientes que recibieron everolimus (mediana no alcanzada; HR 1.66 [IC 95%, 1.33 – 2.08]; $p < 0.0001$).

Con respecto a la escala visual análoga del EQ-5D, más pacientes tuvieron una mejora en la calidad de vida clínicamente significativa con nivolumab (definido como un incremento de al menos 7 puntos a partir de la medida basal) (192 [53%] de 360 pacientes) que con everolimus (134 [39%] de 343 pacientes; $p=0.0001$) y, del mismo modo, el tiempo hasta la mejoría fue más corto con nivolumab (6.5 meses, IC 95%, 3.9 – 12.2) que con everolimus (23.1, IC 95%, 15.4 – NE; HR 1.37, IC 95%, 1.10 – 1.71; $p=0.0054$). Por otro lado, con respecto al índice de utilidad del EQ-5D, la proporción de pacientes que tuvieron una mejora en la calidad de vida clínicamente significativa (definido como un incremento de al menos 0.08 puntos a partir de la medida basal) y tiempo hasta mejoría no difirió entre ambos grupos ($p > 0.05$).

Notar que, aunque hubo diferencias estadísticamente significativas, el tamaño del efecto es muy pequeño, del rango de entre 1.2 y 2.1 puntos en una escala que va de 0 a 36 puntos en la escala FKSI-DRS. Similares limitaciones se ven con la escala EQ-5D. Esto tiene alta relevancia debido a que la medición de la calidad de vida, al tener una naturaleza predominantemente subjetiva, está sujeta a un alto riesgo de sesgo de información, especialmente en ensayos de etiqueta abierta donde los investigadores y pacientes conocen bajo qué régimen de tratamiento se encuentran durante su participación. Este sesgo puede hacer que se vean diferencias espurias entre los grupos, especialmente cuando éstas son de pequeño tamaño, como se ha visto en estos resultados en lo referente a calidad de vida del CheckMate 025.



iv. LITERATURA SUGERIDA POR LOS ESPECIALISTAS

A sugerencia de los especialistas, se incluyó un ensayo clínico de fase II y un análisis de seguimiento, interino, del estudio CheckMate 025 como evidencia relevante que permita dar sustento a los resultados de eficacia del ensayo clínico de fase III.

Ensayo clínico de fase II ClinicalTrials.gov ID: NCT01354431

Motzer et al., 2015 – “Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial” (Motzer, Rini, et al. 2015)

Este ensayo clínico de fase II incluyó 168 pacientes con cáncer renal metastásico previamente tratados con terapia sistémica, los cuales fueron asignados aleatoriamente a recibir nivolumab 0.3 mg/kg (60 pacientes), 2 mg/kg (54 pacientes) o

10 mg/kg (54 pacientes) una vez cada tres semanas. El desenlace primario del estudio fue la comparación de la sobrevida libre de progresión (SLP) entre los grupos para determinar si existía relación dosis-respuesta. Los desenlaces secundarios incluyeron la evaluación de respuesta objetiva, la sobrevida global, el tiempo hasta la respuesta, la duración de la respuesta y la tasa de eventos adversos. Los pacientes fueron estratificados por el grupo de riesgo MSKCC y número de tratamientos previamente recibidos. El tamaño de muestra y el análisis estadístico se calcularon considerando 116 eventos de SLP.

Ciento dieciocho pacientes (70%) habían recibido más de una terapia sistémica previa y 42 (25%) cumplieron con los criterios MSKCC de pronóstico pobre. La terapia sistémica previa más común entre los pacientes fue sunitinib la cual fue usada en 125 (74%) pacientes. Las características basales entre los grupos de tratamiento estuvieron balanceadas.

Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva:

No existió relación dosis-respuesta en la SLP: la mediana de la SLP de 2.7 meses (IC al 80%, 1.9 – 3.0), 4.0 meses (IC 80%, 2.8 – 4.2), y 4.2 meses (IC 80%, 2.8 – 5.5) en los grupos de 0.3, 2, y 10 mg/kg, respectivamente ($p=0.9$). La tasa de respuesta objetiva fue de 20% en el grupo de 0.3 mg/kg, 22% en el grupo de 2 mg/kg, y 20% en el grupo de 10 mg/kg ($p=1.0$). El tiempo hasta la respuesta objetiva fue similar en los tres grupos con una mediana de 2.8 a 3.0 meses y un rango de 1.3 a 10 meses. La duración de la respuesta no fue alcanzada en los grupos de 0.3 y 2 mg/kg, pero fue de 22.3 meses (IC 80%, 4.8 – no alcanzado) en el grupo de 10 mg/kg.

Sobrevida global:

La mediana de la sobrevida global fue de 18.2 meses (IC 80%, 16.2 – 24.0) en el grupo de 0.3 mg/kg, 25.5 meses (IC 80%, 19.8 – 28.8) en el grupo de 2 mg/kg, y 24.7 (IC 80%, 15.3 -26.0) en el grupo de 10 mg/kg, con un periodo mínimo de seguimiento de 24 meses. No se reportó el número de muertes observadas.

Eventos adversos:

Ciento veinte y dos (73%) pacientes reportaron al menos un evento adverso (EA) relacionado al tratamiento y 19 (11%) experimentaron un EA de grado 3 o 4. La fatiga fue el EA más común reportado (81% de los pacientes). En general, no hubo diferencia significativa entre la incidencia de EA relacionados al tratamiento entre los grupos. Los EA relacionados al tratamiento conllevaron a la interrupción del tratamiento en 11 pacientes (7%): 1(2%), 6 (11%), y 4 (7%) en los grupos de 0.3, 2, y 10 mg/kg, respectivamente. Los EA que conllevaron a la discontinuación involucraron

desórdenes cardíacos, endocrinos, respiratorios, torácicos y del sistema nervioso. No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento.

Análisis crítico:

Ante todo, es importante mencionar que este ensayo clínico de fase II no responde a la pregunta PICO del presente dictamen, pues fue de un solo brazo, utilizó una dosis distinta a la recomendada (nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas) y su población no sólo incluyó pacientes previamente tratados con TKIs, sino que también consideró pacientes previamente tratados con otras terapias antiangiogénicas como everolimus. Los resultados mostraron que no existió relación dosis-respuesta en los desenlaces evaluados entre los tres grupos de dosis de nivolumab. Con respecto al desenlace robusto de supervivencia global, los resultados obtenidos para nivolumab a dosis 2 mg/kg (supervivencia global 25.5 meses) fue aparentemente favorable en comparación a los resultados obtenidos en ensayos clínicos de fase III con otras terapias dirigidas en el contexto de la segunda línea del CCR (20.1 meses con axitinib, 19.2 meses con sorafenib, y 14.4 – 19.6 meses con everolimus) (Motzer et al. 2010; Motzer, Escudier, et al. 2015; Motzer et al. 2013); no obstante, es necesario recalcar que los diferentes diseños y criterios de inclusión considerados en los estudios no permiten realizar comparaciones indirectas entre ellos, por lo tanto, toda comparación debe ser realizada con cautela. De este modo, el estudio de nivolumab de fase II no proporcionó evidencia sólida que permita dar consistencia a los resultados de eficacia del estudio de fase III CheckMate 025.

Ensayo clínico de fase III CheckMate 025: Análisis interino con un periodo mínimo de seguimiento de 26 meses

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

En este estudio se reportan los resultados de un análisis interino del estudio CheckMate025 en la población total y el subgrupo de población japonesa con un periodo mínimo de seguimiento de 26 meses (~2 años). No se menciona el número de eventos al momento de este análisis, y al parecer se trata de un análisis interino no planeado en el protocolo. Los detalles del diseño del estudio CheckMate 025 fueron previamente descritos. Dado que la información de interés para la presente evaluación corresponde a la reportada para la población total, no se analizaron ni reportaron los resultados del análisis de subgrupo para la población japonesa.



Sobrevida global:

Con un periodo mínimo de seguimiento de 26 meses, la mediana de SG era mayor en el grupo de nivolumab (26.0 meses; IC 95%, 22.0 – 29.6) en comparación al grupo de everolimus (19.7 meses; IC 95%, 17.6 – 22.3) con un *hazard ratio* estadísticamente significativo de 0.73 (IC 95%, 0.61 - 0.88; $p=0.0006$).



Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva:

No se reportaron resultados del análisis con respecto a la sobrevida libre de progresión de la población total.

La TRO fue mayor en los pacientes tratados con nivolumab (26%) comparado con everolimus (5%) con un *odds ratio* de 6.13 (IC 95%, 3.77 – 9.95, $p<0.0001$). El tiempo hasta la respuesta objetiva y la duración de la respuesta fue similar entre ambos grupos. Del total de pacientes que respondieron al tratamiento, 30 de 105 (29%) en el brazo de nivolumab y 3 de 22 (14%) en el brazo de everolimus continuaban teniendo respuesta.



Calidad de vida:

No se reportaron resultados del análisis con respecto a la calidad de vida en la población total.

Eventos adversos:

Con respecto a la toxicidad, el 79% de los pacientes tratados con nivolumab reportó eventos adversos relacionados al tratamiento, comparado al 88% de pacientes tratados con everolimus. El evento adverso más común en ambos grupos fue la fatiga (34% versus 34%). Los eventos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en el 20% de los pacientes tratados con nivolumab y el 37% de los tratados con everolimus. El evento adverso de grado 3 o 4 más común con nivolumab fue la fatiga (2%) y la anemia (2%), y con everolimus, la anemia (9%). No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento en los pacientes tratados con nivolumab, no obstante, se reportaron dos muertes relacionados al tratamiento con everolimus.

Terapia subsecuente:

En total, 251 (61%) y 274 (67%) pacientes recibieron terapia sistémica subsecuente después de nivolumab y everolimus, respectivamente. La terapia sistémica subsecuente más común en el brazo de nivolumab fue everolimus (129/410 [31%]) y en el brazo de everolimus fue axitinib (162/411 [39%]).



Análisis crítico

Este análisis interino del estudio CheckMate 025 con un periodo mínimo de seguimiento de 26 meses mostró que los desenlaces de sobrevida global, tasa de respuesta objetiva y eventos adversos en la población general fueron consistentes con los resultados obtenidos en el análisis interino con un periodo mínimo de seguimiento de 14 meses.

Cabe resaltar que, idealmente, se hubiera esperado tener información sobre el número de eventos (i.e., número de muertes) ocurridos hasta este el momento de este análisis, realizado con un periodo mínimo de seguimiento de 26 meses, con el fin de estimar el tamaño del efecto de nivolumab, pero esta información no es reportada en el artículo de Tomita et al., 2017. Debido a ello, no se pudo advertir si los resultados estaban próximos a alcanzar el tamaño muestral con que se diseñó el ensayo clínico.

Dado que no se presentan datos numéricos de los eventos ocurridos al momento no es posible hacer estimaciones en la población global del estudio, y la interpretación de los resultados es incierta. Es necesario que se publiquen los datos de la población global del estudio.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar recoge la mejor evidencia científica disponible a abril 2017 sobre la 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; en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida y frecuencia de eventos adversos.

Con respecto a las guías de práctica clínica, tanto la EAU, la NCCN y la ESMO recomiendan el uso de nivolumab como mejor opción de tratamiento para los pacientes con CCR metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa, basándose en evidencia proveniente del ensayo clínico aleatorizado de fase 3 CheckMate 025. No obstante, estas recomendaciones deben ser tomadas con precaución considerando el conflicto de interés reportado por los elaboradores de las tres guías.

NICE y CADTH, en sus evaluaciones de tecnología sanitaria, recomiendan el uso de nivolumab basados en los resultados del ensayo CheckMate 025 así como también la experiencia de pacientes con la condición clínica de interés y la opinión de expertos. Cabe resaltar que dichas recomendaciones fueron realizadas en un contexto de incertidumbre sobre el efecto de nivolumab a largo plazo y considerando un descuento sobre el precio del fármaco por parte de la empresa fabricante (Bristol-Myers Squibb). Este descuento, el cual fue de carácter confidencial, repercutió directamente sobre los resultados obtenidos en los análisis de costo-efectividad y, en consecuencia, sobre la decisión de recomendar el financiamiento del medicamento. De hecho, ambas organizaciones señalaron que nivolumab, al precio actual, no es costo-efectivo para su uso en la población de interés; es decir, su financiamiento, sin considerar el descuento pactado, significaría una inversión de fondos no justificable dentro del marco de los sistemas de salud de Reino Unido y Canadá, respectivamente.

Con respecto a la eficacia de nivolumab en pacientes con CCR que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa, no se encontró evidencia científica que responda de manera directa la pregunta PICO, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia clínica de nivolumab en comparación a la mejor terapia de soporte. No obstante, dado a que la evidencia que respalda el uso de nivolumab como mejor opción para el tratamiento de la población definida en nuestra pregunta PICO proviene del estudio CheckMate 025, se incluyó la información proveniente de este ensayo que compara la eficacia y seguridad de nivolumab versus everolimus.

Precisamente en el estudio CheckMate 025, encontró una mayor sobrevida global (5.4 meses adicionales) con respecto a everolimus. Este supuesto beneficio se observó en los diversos subgrupos pre-especificados, incluyendo región, puntaje en el modelo pronóstico de MSKCC y número de terapias antiangiogénicas previas. Otros desenlaces clínicamente relevantes, como la calidad de vida, también favorecieron a



nivolumab con respecto a everolimus. Estos resultados, sin embargo, deben ser interpretados a la luz de limitaciones como son detalladas subsecuentemente:

Los resultados de sobrevida global se basan en un análisis interino: La información proporcionada sobre la sobrevida global fue basada en datos prematuros, pues, al momento del análisis interino, sólo el 70% (398/569) de las muertes planificadas habían ocurrido, en un periodo mínimo de seguimiento de 14 meses. Si bien el análisis interino consideró los ajustes estadísticos pre-especificados, esto no es suficiente para evitar la sobreestimación que resulta del error aleatorio en los ensayos terminados tempranamente o truncados (Bassler et al. 2011; Bassler et al. 2010; Pocock and White 1999). En otras palabras, si tales ensayos continuaran hasta alcanzar el número de eventos planeados (569 muertes en el caso del ensayo CheckMate 025), el efecto sería menor al observado en la interrupción temprana del estudio. Al respecto, los resultados de una revisión sistemática estimaron que en promedio la tasa del riesgo relativo (RR) de los ECAs truncados sobre los ECAs no truncados coincidentes era de 0.71 (IC 95%: 0.65 – 0.77) (Bassler et al. 2010). Es decir que existe una diferencia de alrededor del 30% entre los RR de ensayos truncados en comparación a los no truncados.

Esto significaría, y de manera similar a como estimó el IETSI en el caso de uso de nivolumab en melanoma (Dictamen Preliminar N° 065-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016), que si el RR de un ECA truncado es de 0.85, como es el caso del RR calculado por nuestro equipo evaluador para el ensayo CheckMate 025 [N° muertes: 45% (183/410) para nivolumab y 52% (215/411) para everolimus; RR = 0.85; IC 95%: 0.74 – 0.98; p=0.028], el RR del ECA no truncado sería de 1.10 a 1.31; es decir, no existiría diferencia significativa en el riesgo de muerte entre nivolumab y everolimus. Similar efecto tendría el ajuste por sobreestimación en el HR encontrado en el estudio. Con ello, se tiene que el ensayo CheckMate 025 tiene una limitante importante al basar sus conclusiones en un análisis estadístico con datos inmaduros lo que puede haber llevado a que la modesta diferencia de 5.4 meses en sobrevida global entre ambos medicamentos sea un hallazgo espurio, producto de la sobreestimación asociada con los análisis interinos. De hecho, cuando el tamaño del efecto es moderado o pequeño, como las medidas de asociación obtenidas para la sobrevida global en el ensayo CheckMate 025, éste tiene mayor riesgo de ser resultado de los sesgos previamente mencionados.

El hecho que nivolumab no sea diferente en su efecto respecto a la sobrevida global que el everolimus es de importancia debido a que este medicamento no ha mostrado tener eficacia clínica en términos de mayor sobrevida global y calidad de vida, en comparación al placebo. De hecho, como se reportó en el Dictamen Preliminar 004-SubDPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017 (IETSI - EsSalud 2017), el ensayo de fase 3 RECORD-1 encontró una mayor sobrevida libre de progresión en el grupo de everolimus comparado al grupo placebo (4.9 meses versus 1.9 meses, HR, 0.33; p<0.001), más no probó que everolimus era superior al placebo en términos de mayor



sobrevida global (14.8 meses versus 14.4 meses, HR, 0.87; $p > 0.05$) y calidad de vida ($p = 0.53$ según el cuestionario FKSI-DRS) (Motzer et al. 2010). Además, con respecto a la seguridad de everolimus, el estudio RECORD-1 reportó una mayor tasa de eventos adversos en general, eventos adversos serios e interrupciones debido a eventos adversos en el brazo de everolimus con respecto al brazo del placebo. De hecho, el ensayo CheckMate 025 mostró que los pacientes tratados con everolimus tenían una tendencia al deterioro en la calidad de vida en el tiempo, reflejado en una disminución clínicamente significativa en el puntaje FKSI-DRS ($p < 0.0001$) y el índice EQ-ED ($p < 0.05$), lo cual fue atribuido, por los mismos autores del ensayo, a los eventos adversos asociados al uso de everolimus. Con esto se evidencia que everolimus es un medicamento con alto riesgo de toxicidad y, por lo tanto, no representa un comparador óptimo que permita extrapolar información sobre la eficacia y seguridad del uso de nivolumab, pues, bajo un contexto de alta toxicidad en el grupo comparador, es difícil interpretar el efecto neto de beneficio del nivolumab en la población de interés comparado con no recibir nivolumab o everolimus.

La interpretación de los resultados sobre desenlaces intermedios y de naturaleza menos objetiva, como son la SLP, la tasa de respuesta y la calidad de vida del estudio CheckMate 025 se hace más difícil debido al diseño del estudio de etiqueta abierta donde, tanto los pacientes como los investigadores, tenían conocimiento del tratamiento asignado. La justificación de esta metodología incluye las diferentes vías de administración de las intervenciones (vía intravenosa para nivolumab y vía oral para everolimus). Aunque el desenlace clínico primario fue la sobrevida global (que constituye un desenlace objetivo, duro, con menor riesgo de interpretación por parte del investigador), el diseño de etiqueta abierta podría haber introducido sesgo sobre la evaluación del investigador con respecto a la sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva y la calidad de vida, así como también sobre la evaluación y el reporte de los eventos adversos relacionados a los fármacos.

Otra limitación que podría influenciar los resultados reportados de sobrevida global es el uso de terapias subsecuentes después de la progresión con los fármacos experimentales. Aquí es importante mencionar que más del 50% de pacientes recibió agentes terapéuticos adicionales (e.g., axitinib, pazopanib) después del tratamiento con nivolumab o everolimus, respectivamente, y que el diseño cruzado ocurrió en un mayor porcentaje en el brazo de nivolumab (105 pacientes, i.e., el 26%, recibieron everolimus después de la progresión) con respecto al brazo de everolimus (solo 7 pacientes recibieron nivolumab). Sin embargo, el efecto sesgado que podría resultar del uso de terapias subsecuentes podría haberse visto reducido debido a que ninguna de las terapias adicionales utilizadas con mayor frecuencia ha mostrado tener un beneficio sobre la sobrevida global en los pacientes con CCR metastásico en el contexto de la segunda línea.

El estudio CheckMate 025, además, destaca las limitaciones del desenlace de sobrevida libre de progresión como punto final para los ensayos clínicos oncológicos,



pues los resultados de la SLP, a diferencia de los obtenidos para la sobrevida global, no difirieron entre nivolumab y everolimus; en otras palabras, no existió correlación entre los desenlaces clínicos de SLP y SG. Específicamente, en la inmunoterapia, existen dos hipótesis prevalentes para explicar la progresión de la enfermedad previa al beneficio clínico (George et al. 2016; Wolchok et al. 2009). La primera sugiere que el tratamiento inmunológico podría inducir a la infiltración de las células inmunitarias y la inflamación del tumor, lo cual resultaría en un incremento del tamaño del tumor usando medidas objetivas como la imagenología, fenómeno conocido como pseudoprogresión. Alternativamente, la segunda hipótesis propone que la progresión de la enfermedad después de la administración de la inmunoterapia podría deberse a una activación inmunológica retrasada, es decir, el tiempo requerido para que el sistema inmune se active y responda a la inmunoterapia podría ser prolongado. Esta última hipótesis fue la argumentada por los autores del CheckMate 025 para explicar el por qué no se observó un beneficio sobre sobrevida libre de progresión, pero sí sobre la sobrevida global. Para sustentar su argumento, los autores realizaron un análisis sensitivo en los pacientes que no habían progresado o muerto a los 6 meses, y reportaron una diferencia entre la SLP de los paciente que recibieron nivolumab (15.6 meses, IC 95%, 11.8 – 19.6) y los que recibieron everolimus (11.7 meses, IC 95%, 10.9 – 14.7) a favor de nivolumab, elaborando así la hipótesis de que este subgrupo de pacientes pudo haber contribuido al supuesto beneficio observado en la sobrevida global del grupo tratado con nivolumab. No obstante, bajo el supuesto de que esta hipótesis sea cierta, no quedaría claro quiénes conformarían este grupo de pacientes en quienes existiría una respuesta favorable selectiva. De hecho, es probable que la razón de la no correspondencia entre la SLP y la SG global que reporta el estudio se deba a que en realidad esta última medida de asociación sea un resultado espurio debido a error aleatorio al que están en riesgo los análisis estadísticos interinos que se basan en datos inmaduros, como ha sido explicado anteriormente. Debido a ello, se hace necesario tener los resultados luego de completar la meta de eventos especificados en el cálculo de tamaño muestral del protocolo del CheckMate025. Así también, la comunidad científica internacional debe realizar mayor investigación sobre los efectos de la inmunoterapia a largo plazo en nuestra población de interés.

Otra limitación del estudio radica en la incertidumbre que existió sobre la óptima duración del tratamiento con nivolumab pues ésta no se condicionó a la progresión de la enfermedad. Lo cierto es que el estudio CheckMate 025 permitió que nivolumab siga siendo administrado en un considerable número de pacientes que habían progresado a la enfermedad de acuerdo a lo considerado por investigador evaluador, esto es, 179 de los 406 pacientes (44%) tratados con nivolumab. Según el protocolo, estos pacientes fueron quienes, a decisión del investigador, continuaban experimentando beneficios clínicos y toleraban bien la terapia al momento de la primera progresión. Si bien esta continuación del tratamiento a pesar de la progresión también fue permitida en el brazo de everolimus, queda claro que los criterios de selección fueron poco objetivos al estar sujetos a la decisión del investigador, quien a la sazón conocía bajo



qué tratamiento estaba el paciente pues se trataba de un estudio abierto. Esto introduce un importante sesgo que afecta la validez interna de los resultados en este análisis.

Con respecto a los resultados de seguridad, el ensayo CheckMate 025 mostró que el 79% (319/406) de los pacientes tratados con nivolumab experimentaron eventos adversos relacionados al tratamiento, siendo 24% (76/319) de ellos de grado 3 o 4 (i.e., eventos graves o con riesgo de mortalidad o de discapacidad). Del mismo modo, la tasa de eventos adversos relacionados al tratamiento que conllevaron a la discontinuación de nivolumab fue de 8% (31/406). Si bien los autores del ensayo alegaron que los eventos adversos fueron manejables en todos los casos, los eventos adversos o con riesgo de mortalidad o de discapacidad ocurrieron en una considerable proporción de pacientes tratados con nivolumab. Con respecto a la seguridad comparativa, si bien nivolumab ofreció un mejor perfil de seguridad en comparación a everolimus, este último, como se mencionó previamente, no representa una droga que haya mostrado ser segura en comparación al placebo, contra quien mostró un riesgo mayor de eventos adversos, incluidos los que son severos, como fue explicado en el Dictamen Preliminar 004-SubDPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017. (IETSI - EsSalud 2017).

Con todo lo mencionado previamente se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco pues la evidencia proveniente del ensayo CheckMate 025 evaluada tiene serias limitaciones que no permite identificar una ganancia neta de nivolumab frente a everolimus, el cual no ha mostrado ser diferente a placebo respecto a su efecto en desenlaces claves como sobrevida global y calidad de vida, pero sí mayor riesgo de eventos adversos importantes en la población de interés.

A solicitud de los especialistas oncólogos que forman parte del presente dictamen se amplió la búsqueda de literatura a ensayos clínicos de fase II, encontrándose un estudio publicado por Motzer et al. cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad comparativa de tres dosis de nivolumab (0.3mg/kg, 2mg/kg y 10mg/kg cada tres semanas) (Motzer, Rini, et al. 2015). Los resultados mostraron que no existía relación dosis-respuesta mediante el uso del medicamento en ninguno de los desenlaces evaluados. Específicamente, en este ensayo se reportó una sobrevida global de 25.5 meses (IC 80%: 19.8 – 28.8) en los pacientes que recibieron nivolumab a 2 mg/kg (la dosis más cercana a la dosis actualmente recomendada de 3 mg/kg cada dos semanas), desenlace que fue evaluado con un periodo mínimo de seguimiento de 24 meses. Si bien estos hallazgos fueron similares a los obtenidos en el análisis interino del CheckMate 025 (Motzer, Escudier, et al. 2015), en donde se reportó una sobrevida global de 25 meses en los pacientes que recibieron nivolumab; los mismos deben ser interpretados con cautela considerando lo siguiente: 1) el diseño del ensayo no consideró como desenlace primario a la sobrevida global sino a la sobrevida libre de progresión, por lo tanto no fue metodológicamente hecho para evaluar los efectos de diversas dosis de nivolumab sobre la sobrevida global, 2) al no haberse comparado



con placebo u mejor terapia de soporte, no proporciona información sobre cualquier efecto beneficioso que pueda ser atribuible al nivolumab per se, 3) la población del estudio no sólo incluyó pacientes previamente tratados con TKIs sino que también consideró pacientes previamente tratados con otras terapias antiangiogénicas como everolimus, 4) el número de muestra fue muy pequeño, afectando de este modo la validez interna de los resultados; es muy probable que debido a este motivo los autores optaran por reportar los resultados con un nivel de confianza del 80%, una consideración estadística que aumenta el margen de error de los resultados, 4) ambos estudios, el de fase II y el de fase III, fueron financiados por la empresa farmacéutica que produce nivolumab (Bristol-Myers Squibb), factor que incrementa el riesgo de sesgo a favor del fármaco del patrocinador (Lundh et al. 2017). De este modo, el estudio de nivolumab de fase II no proporcionó evidencia sólida que permita dar consistencia a los resultados del estudio de fase III CheckMate 025.

Otro estudio incluido a sugerencia de los especialistas fue el análisis interino no planificado del CheckMate 025 con un periodo mínimo de 26 meses de seguimiento (Tomita et al. 2017). Su principal limitación radicó en el hecho de no reportar información sobre el número de muertes ocurridas al momento del análisis, por lo que no fue posible advertir si los resultados estaban próximos a alcanzar el número de eventos requeridos para el análisis final y en dicho sentido los resultados presentados allí no son posibles de interpretar con satisfacción. Es necesario un reporte con los datos globales del estudio, especialmente luego de alcanzarse el número de eventos (i.e., n=569 muertes) que se utilizó como asunción para calcular el tamaño de la muestra del estudio.

Con ello, se hace necesario que los resultados finales del CheckMate 025 sean publicados para, poder descartar que la diferencia observada en la sobrevida global entre ambos fármacos no sea el producto de una sobreestimación asociada al análisis estadístico con datos inmaduros. Aquí es importante resaltar que, si bien los resultados finales del CheckMate 025 no responderán directamente a nuestra pregunta PICO de interés, estos constituirán la mejor evidencia científica disponible que permita respaldar o no el uso de nivolumab en el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa; todo ello, considerando que tanto everolimus como el placebo han mostrado tener un efecto similar sobre la sobrevida global y que, por lo tanto, cualquier beneficio de nivolumab con respecto a everolimus, sería indirectamente beneficioso con respecto al placebo o la mejor terapia de soporte.

De este modo, a la actualidad no hay evidencia científica consistente, sobre el beneficio adicional tangible que ofrece nivolumab sobre la mejor terapia de soporte o placebo en el tratamiento de pacientes con cáncer renal de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su relación de riesgo/beneficio



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
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

el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que respalden el uso de nivolumab con respecto a la mejor terapia de soporte. Futuros reportes con datos finales del estudio CheckMate 025, así como también ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada son necesarios para esclarecer la incertidumbre del efecto de nivolumab, aún frente a placebo, en una población de pacientes en las que las opciones terapéuticas son muy escasas.



VI. CONCLUSIONES

- No existe evidencia científica que responda de manera directa la pregunta PICO planteada en la presente evaluación de tecnología sanitaria, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab, con respecto a la mejor terapia de soporte, 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 (TKI).
- Las guías de práctica clínica (GPCs) para el manejo del carcinoma de células renales realizadas por la EAU, la NCCN y la ESMO, y las evaluaciones de tecnologías sanitarias elaboradas por NICE (Reino Unido) y CADTH (Canadá) recomiendan el uso de nivolumab en pacientes que han progresado a la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. No obstante, tanto NICE como CADTH condicionan su recomendación a un descuento sobre el precio de nivolumab por lo que no es posible valorar el efecto de esta decisión. y por ende el IETSI no puede extrapolar la información al contexto de EsSalud.
- Todas las recomendaciones del uso de nivolumab se basan en el estudio CheckMate 025, ensayo clínico de fase 3, etiqueta abierta y multicéntrico que encontró una diferencia estadísticamente significativa en términos de mayor supervivencia global a favor de nivolumab en comparación a everolimus (25 meses vs 19.6 meses; HR, 0.73; IC 98.5%, 0.57 – 0.93; p=0.002) en pacientes con CCR avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo con TKIs. Además, encontró que nivolumab fue mejor tolerado y estuvo asociado a una mejor calidad de vida con respecto a everolimus.
- Sin embargo, el estudio CheckMate 025 tuvo limitaciones importantes que afectan la validez de sus resultados. Estas limitaciones incluyen el hecho que los resultados corresponden a un análisis interino, el cual, si bien consideró los ajustes estadísticos del alfa pre-especificados, esto no fue suficiente para evitar la sobreestimación del tamaño del efecto que surge del análisis de datos inmaduros. De hecho, al aplicar el ajuste al riesgo relativo (RR) para estudios truncados prematuramente sugerido por Bassler et al., la diferencia previamente encontrada en el RR de muerte entre nivolumab y everolimus se mitigó completamente. En ese contexto, el ensayo CheckMate 025 tiene una limitante importante al basar sus conclusiones en un análisis estadístico con datos inmaduros lo que puede haber llevado a que la modesta diferencia de 5.4 meses en supervivencia global entre ambos medicamentos sea un hallazgo espurio, producto de la sobreestimación asociada con los análisis interinos.
- Dicha limitante respecto a la sobreestimación del efecto tiene especial relevancia por el hecho de que el grupo de comparación es everolimus, el cual no es una



droga que haya mostrado ser segura y eficaz con respecto al placebo, en términos de mayor sobrevida global y calidad de vida para dicha población de pacientes. Además, como también se evidencia en el Dictamen Preliminar 004-SubDPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017, everolimus ha mostrado tener una mayor tasa de eventos adversos asociados al tratamiento e interrupciones debido a eventos adversos en comparación al placebo, lo cual se condice con los resultados del estudio CheckMate 025, en donde se reportó un deterioro en la calidad de vida en pacientes tratados con everolimus.



- Así, en la presente evaluación no se ha encontrado evidencia científica que permita sostener, más allá de una duda razonable, un beneficio neto de nivolumab con respecto a placebo o el mejor tratamiento de soporte en este escenario clínico. Futuros reportes con datos finales del estudio CheckMate 025, así como también ensayos clínicos adicionales ayudarán a esclarecer la incertidumbre del efecto de nivolumab, aún frente a placebo, en una población de pacientes en las que las opciones terapéuticas son muy escasas.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso 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.



VII. RECOMENDACIONES

Seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales respecto al mejor tratamiento de soporte (tratamiento paliativo) en pacientes con cáncer, como la elaborada por la NCCN (Palliative care, 2016).

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer revisión de este dictamen con nueva evidencia, especialmente de la publicación de los resultados luego de completar la meta de eventos especificados en el cálculo de tamaño muestral del protocolo del CheckMate 025.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

American Cancer Society. 2014. *Cáncer de Riñón (Del Adulto) - Carcinoma de Células Renales*. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002299-pdf.pdf>.

Atkins, Michael B. 2017. "Overview of the Treatment of Renal Cell Carcinoma." Edited by Jerome P Richie and Michael E Ross. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D Walter, and Gordon Guyatt. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects." *Jama* 303 (12): 1180–87. doi:10.1001/jama.294.17.2203.

Bassler, Dirk, Victor M Montori, Matthias Briel, Paul Glasziou, Stephen D Walter, Tim Ramsay, and Gordon Guyatt. 2011. "Reflections on Meta-Analyses Involving Trials Stopped Early for Benefit: Is There a Problem and If So, What Is It?" *Statistical Methods in Medical Research* 22 (2): 159–68. doi:10.1177/0962280211432211.

CADTH. 2016. "Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Nivolumab (Opdivo) for Non-Small Cell Lung Cancer."

Cella, David, Viktor Grunwald, Paul Nathan, Justin Doan, Homa Dastani, Fiona Taylor, Bryan Bennett, 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." *The Lancet Oncology* 17 (7): 994–1003. doi:10.1016/S1470-2045(16)30125-5.

Cella, D, S Yount, P S Brucker, H Du, R Bukowski, N Vogelzang, and W P Bro. 2007. "Development and Validation of a Scale to Measure Disease-Related Symptoms of Kidney Cancer." *Value Health* 10 (4). International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR): 285–93. doi:VHE183 [pii]r10.1111/j.1524-4733.2007.00183.x.

DIGEMID - MINSA. 2017. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed March 23. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, et al. 2009. "New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1)." *European Journal of Cancer* 45. Elsevier Ltd: 228–

47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.

Escudier, B, C Porta, M Schmidinger, N Rioux-Leclercq, A Bex, V Khoo, and V Gruenvald. 2016. "Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 27 (5): v58–68. doi:10.1093/annonc/mdw328.



European Medicines Agency. 2016. "Anexo I: Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto. OPDIVO 10mg/ml Concentrado Para Solución Para Perusión." *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–61. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

European Medicines Agency. 2016. 2017. "Find Medicines." *EMA Website*. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

George, Saby, Robert J. Motzer, Hans J. Hammers, Bruce G. Redman, Timothy M. Kuzel, Scott S. Tykodi, Elizabeth R. Plimack, et al. 2016. "Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression." *JAMA Oncology* 2 (9): 1179–86. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0775.

IETSI - EsSalud. 2017. "Eficacia Y Seguridad de Everolimus Para El Tratamiento de Pacientes Adultos Con Cáncer Renal Metastásico de Células Claras Que Han Progredido Al Tratamiento de Primera Línea Con Inhibidores de La Tirosina Quinasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecn." Lima, Peru.

Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud. 2015. "Eficacia Y Seguridad de Sunitinib En Comparación Con Interferón Alfa-2a En Pacientes Con Diagnóstico de Carcinoma Renal de Células Claras Metastásico Sin Tratamiento Previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N 004-SDEPFYOTS-DETS IE." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004—SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015*. Lima, Peru.

Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud. 2016a. "Seguridad Y Eficacia de Axitinib En Pacientes Con Cáncer Renal Metastásico Con Tratamiento Previo Con Sunitinib." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 048—SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016*. Lima, Peru.

Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud. 2016b. "Seguridad Y Eficacia Del Sorafenib En El Carcinoma Renal Metastásico Avanzado

Que Progresa Después Del Tratamiento de Primera Línea Con Sunitinib.” *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 026—SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016*. Lima, Peru.



Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2014. “Casos Nuevos de Cáncer Registrados En El INEN, Periodo 2000-2014.” Lima. [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS_INEN\(2000-2014\).pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS_INEN(2000-2014).pdf).

Ljungberg, B, K Bensalah, A Bex Vice-chair, S Canfield, R H Giles Patient Advocate, M Hora, M A Kuczyk, et al. 2016. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*.



Ljungberg, Börje, Damian C Hanbury, Marcus a Kuczyk, Axel S Merseburger, P Mulders, Jj Patard, and Jc Sinescu. 2009. “Guía Del Carcinoma de Células Renales.” *Actas Urológicas Españolas* 33 (3): 270–79. doi:10.4321/S0210-48062009000300009.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. “Industry Sponsorship and Research Outcome (Review).” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3. www.cochranelibrary.com.



Motzer, Robert J., Bernard Escudier, Stephane Oudard, Thomas E. Hutson, Camillo Porta, Sergio Bracarda, Viktor Grünwald, et al. 2010. “Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results and Analysis of Prognostic Factors.” *Cancer* 116: 4256–65. doi:10.1002/cncr.25219.

Motzer, Robert J., Bernard Escudier, Piotr Tomczak, Thomas E. Hutson, M. Dror Michaelson, Sylvie Negrier, Stephane Oudard, et al. 2013. “Axitinib versus Sorafenib as Second-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma: Overall Survival Analysis and Updated Results from a Randomised Phase 3 Trial.” *The Lancet Oncology* 14. Elsevier Ltd: 552–62. doi:10.1016/S1470-2045(13)70093-7.

Motzer, Robert J., Brian I. Rini, David F. McDermott, Bruce G. Redman, Timothy M. Kuzel, Michael R. Harrison, Ulka N. Vaishampayan, et al. 2015. “Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 33 (13): 1430–37. doi:10.1200/JCO.2014.59.0703.

Motzer, Robert J, Bernard Escudier, David F McDermott, Saby George, Hans J Hammers, Sandhya Srinivas, Scott S Tykodi, et al. n.d. *Clinical Protocol CA209025: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have*

Received Prior Anti-Angiogenic Therapy (CheckMate 025, CHECKpoint . The New England Journal of Medicine. doi:10.1056/NEJMoa1510665.

Motzer, Robert J, Bernard Escudier, David F McDermott, Saby George, Hans J Hammers, Sandhya Srinivas, Scott S Tykodi, et al. n.d. 2015. "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma." *The New England Journal of Medicine* 373: 1803–13. doi:10.1056/NEJMoa1510665.

National Comprehensive Cancer Network. 2016. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer. Version 2.2017 - October 31, 2016." doi:10.4135/9781412963855.n671.

NICE. 2016. "Nivolumab for Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma." nice.org.uk/guidance/ta417.

Pocock, S., and I. White. 1999. "Trials Stopped Early: Too Good to Be True?" *Lancet* 353: 943–44. doi:10.1016/S0140-6736(98)00379-1.

Rini, Brian I., and Eric J. Small. 2005. "Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma." *Journal of Clinical Oncology* 23 (5): 1028–43. doi:10.1200/JCO.2005.01.186.

Sankin, A, A A Hakimi, J J Hsieh, and A M Molina. 2015. "Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Evidence Based Review of Current Treatment Strategies." *Front Oncol* 5: 67. doi:10.3389/fonc.2015.00067.

Siegel, Rebecca, Deepa Naishadham, and Ahmedin Jemal. 2012. "Cancer Statistics , 2012." *CA Cancer J Clin* 62: 10–29. doi:10.3322/caac.20138.Available.

Tomita, Yoshihiko, Satoshi Fukasawa, Nobuo Shinohara, Hiroshi Kitamura, Mototsugu Oya, Masatoshi Eto, Kazunari Tanabe, et al. 2017. "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma: Japanese Subgroup Analysis from the CheckMate 025 Study." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 8: 1–8. doi:10.1093/jjco/hyx049.

Tsui, K H, O Shvarts, R B Smith, R a Figlin, J B DeKernion, and A Beldegrun. 2000. "Prognostic Indicators for Renal Cell Carcinoma: A Multivariate Analysis of 643 Patients Using the Revised 1997 TNM Staging Criteria." *The Journal of Urology* 163: 1090–95. doi:10.1016/S0022-5347(05)67699-9.

U.S. Food and Drug Administration. 2017. "FDA Approved Drug Products." *FDA Website*. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
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



Wiesener, M S, P M Munchenhagen, I Berger, N V Morgan, J Roigas, A Schwiertz, J S Jurgensen, et al. 2001. "Constitutive Activation of Hypoxia-Inducible Genes Related to Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha in Clear Cell Renal Carcinomas." *Cancer Res* 61 (13): 5215–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431362> <http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/13/5215.full.pdf>.



Wolchok, Jedd D., Axel Hoos, Steven O'Day, Jeffrey S. Weber, Omid Hamid, Celeste Lebbé, Michele Maio, et al. 2009. "Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria." *Clinical Cancer Research* 15 (23): 7412–20. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.

