



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 029-DETS-IETSI-2021  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES ADULTOS  
CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO DE  
CÉLULAS CLARAS QUE HAN PROGRESADO AL TRATAMIENTO DE  
PRIMERA LÍNEA CON INHIBIDOR DE LA TIROSINA QUINASA  
(ACTUALIZACIÓN)**

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

*Noviembre, 2021*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

## **REVISOR CLÍNICO**

- Sally Corrales Sequeiros - Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto médico evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes adultos con carcinoma de células renales metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa (actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 029-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

## LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CCR	Carcinoma de células renales
CCRm	Carcinoma de células renales metastásico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Evento adverso
EAU	European Association of Urology
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-1	Receptor de muerte programada 1
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

## CONTENIDO

<b>I.</b>	<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
	A. ANTECEDENTES.....	10
	B. ASPECTOS GENERALES.....	11
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	13
<b>III.</b>	<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>15</b>
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	15
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	16
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	18
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
	i. Guías de práctica clínica.....	20
	i. Evaluaciones de tecnología sanitaria .....	28
	ii. Ensayos clínicos controlados aleatorizados.....	34
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>45</b>
<b>VII.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>47</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>48</b>
<b>IX.</b>	<b>ANEXO</b> .....	<b>52</b>
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	52
<b>X.</b>	<b>MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....	<b>53</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de riñón es la decimosexta neoplasia maligna más común en el Perú, con aproximadamente 1,195 casos nuevos diagnosticados en 2019. El carcinoma de células renales (CCR) es el tipo más común de cáncer de riñón y comprende el 90 % de los casos. A su vez, este se clasifica en subtipos histológicos, siendo el más común el CCR de células claras (70 % a 85 % de los casos).
- En EsSalud, el tratamiento sistémico de primera línea del CCR metastásico (CCRm) de células claras incluye la terapia dirigida con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), como el sunitinib (IETSI - EsSalud 2015). Cuando los pacientes progresan a la terapia con TKI, el tratamiento es básicamente de soporte y manejo de complicaciones específicas. Alternativamente, los especialistas de EsSalud consideran que el uso de nivolumab podría ser una alternativa de tratamiento en este contexto, argumentando que este podría tener un beneficio, en comparación a la mejor terapia de soporte, en la reducción de riesgo de progresión de enfermedad y muerte.
- El nivolumab fue evaluado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 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 una tirosina quinasa”, publicado en mayo de 2017. En este dictamen se decide no aprobar el uso de nivolumab en la población objetivo. Esto debido a que, en aquel momento, no se encontró evidencia científica que permitiera sustentar de manera sólida un beneficio neto de nivolumab, en relación al placebo o la mejor terapia de soporte, para esta población. No obstante, debido a las escasas opciones terapéuticas para esta condición clínica y a que la evidencia evaluada provenía de datos interinos de sobrevida global (SG) del estudio CheckMate 025 (evidencia indirecta), se consideró necesario realizar una nueva evaluación cuando se tuvieran los resultados finales de SG o se contara con ensayos adicionales que ayudaran a esclarecer la incertidumbre del efecto de nivolumab.
- Por lo tanto, el objetivo del presente documento fue actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, donde la población objetivo fueron los pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado a terapia de primera línea con un TKI. El comparador de interés fue la mejor terapia de soporte y los desenlaces de interés fueron la SG, la sobrevida libre de progresión (SLP), la calidad de vida y los eventos adversos (EA). En dicha evaluación, la mejor terapia de soporte correspondió a los

cuidados paliativos en los pacientes oncológicos, por lo que, en un contexto de ensayo clínico, el uso del placebo como comparador se consideró apropiado.

- Como parte de la metodología de la presente actualización se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica. La búsqueda se limitó a estudios publicados a partir de enero de 2017, considerando que la evidencia previa a esta fecha se incluyó y evaluó en el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, en mención.
- Así se identificaron siete publicaciones de relevancia para fines de la presente actualización: cuatro guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN 2021), la European Association of Urology (EAU) (Ljungberg et al. 2021), la European Society for Medical Oncology (ESMO) (B. Escudier et al. 2019) y la Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) (Lázaro et al. 2020); dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) elaboradas por el Scottish Medicines Consortium (SMC) (SMC 2017) y Edwards et al. (Edwards et al. 2018) (financiada por el gobierno de Reino Unido); y los resultados finales del estudio CheckMate 025 (Motzer et al. 2020).
- En cuanto a las GPC, todas recomendaron el uso de nivolumab en pacientes con CCRm de células claras previamente tratados con terapia antiangiogénica. Específicamente, la NCCN recomendó el uso de nivolumab como opción de terapia subsecuente (segunda línea o más) (recomendación de categoría 1, intervención preferida), la EAU y la SEOM limitaron su recomendación a pacientes que progresaron a una o dos líneas de tratamiento con TKI (segunda o tercera línea) (EAU: recomendación fuerte, nivel de evidencia: 1b; SEOM: nivel de evidencia: I, recomendación: A), y la ESMO recomendó el uso de nivolumab en pacientes que progresaron a un TKI (segunda línea) (nivel de evidencia: I, recomendación: A). Todas las sociedades apoyaron sus recomendaciones en la evidencia del estudio CheckMate 025 (solo la GPC realizada por EAU incluyó los datos finales de SG de CheckMate 025).
- Las ETS incluidas en el presente dictamen evaluaron el uso de nivolumab en pacientes con CCRm previamente tratados con terapia antiangiogénica. La ETS de Edwards et al. evaluó el uso de nivolumab versus la mejor terapia de soporte basado en una comparación indirecta (metanálisis en red entre los estudios CheckMate 025 [nivolumab versus everolimus] y RECORD-1 [everolimus versus placebo]) y la ETS del SMC evaluó el uso de nivolumab versus everolimus basado en una comparación directa (estudio CheckMate 025). Ambas ETS basaron sus conclusiones o recomendaciones en los datos del análisis interino de SG de CheckMate 025. En la

ETS de Edwards et al. se reportó que nivolumab en comparación con la mejor terapia de soporte se asociaba a una reducción del 62 % en el riesgo de muerte; no obstante, no se alcanzó la significancia estadística. En los análisis de costo-efectividad, se estimó que nivolumab otorgaba más años de vida ajustados por calidad (AVAC) comparado con la mejor terapia de soporte (1.60 versus 0.75, respectivamente), y que estos resultados estaban influenciados por la ganancia en la SG. Por su parte, el SMC optó por recomendar el uso de nivolumab basado en un beneficio clínico agregado, en comparación con everolimus, en términos de desenlaces importantes para el paciente, como la SG. Entre los factores que influenciaron la recomendación de uso de nivolumab por el SMC se destacan su contexto de fármaco huérfano y opción de tratamiento al final de la vida; por lo que el SMC aceptó umbrales más altos de costo-efectividad. Aún con ello, el SMC condicionó la aprobación de nivolumab a un descuento en el precio del fármaco.

- El estudio CheckMate 025 es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, etiqueta abierta y multicéntrico que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de nivolumab, versus everolimus, en pacientes que tenían CCR avanzado o metastásico de células claras, y habían sido tratados previamente con una o dos líneas de terapia antiangiogénica (n = 821, 410 en brazo de nivolumab y 411 en brazo de everolimus); el desenlace principal del estudio fue la SG. En el estudio, el 72 % de los pacientes había recibido solo un TKI; siendo sunitinib el TKI más frecuente (59 %).
- Los resultados finales de CheckMate 025, con un seguimiento mínimo de 64 meses mostraron una prolongación de la SG de 6 meses con nivolumab versus everolimus (mediana de SG para nivolumab = 25.8 meses [intervalo de confianza (IC) del 95 %, 22.2 a 29.8] vs mediana de SG para everolimus = 19.7 meses [IC 95 %, 17.6 a 22.1]), con una reducción del riesgo de muerte de 27 % (hazard ratio [HR], 0.73; IC 95 %, 0.62 a 0.85; p <0.0001). Además, se reportó una mayor SLP (HR, 0.84; IC 95 %, 0.72 a 0.99; p = 0.0331), una menor tasa de eventos adversos (EA) de grado 3 o 4 (21.4 % vs 36.8 %), discontinuación debido a EA (9.6 % vs 12.6 %) y muertes relacionadas con el tratamiento (ninguna vs dos), y una mejor calidad de vida con nivolumab en comparación con everolimus (no se mostraron resultados estadísticos de este desenlace).
- La principal limitación de evaluar la evidencia de CheckMate 025 es que este estudio aporta evidencia indirecta para los fines de la presente evaluación. Esto debido a que el comparador del estudio fue everolimus y no la mejor terapia de soporte o el placebo. Sin embargo, tal como se mencionó en el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, los resultados finales de CheckMate 025

constituyen la mejor evidencia científica disponible que permite respaldar o no el uso de nivolumab en la población objetivo del dictamen. Esto, considerando que tanto everolimus como el placebo han mostrado tener un efecto similar sobre la SG en una población similar a la del estudio CheckMate 025 (RECORD-1, ECA fase 3, doble ciego) y que, por lo tanto, cualquier efecto de nivolumab con respecto a everolimus sobre la SG sería indirectamente beneficioso con respecto al placebo o la mejor terapia de soporte. Si bien en RECORD-1, se observaron eventos de toxicidad asociados con el uso de everolimus, aparentemente no hubo diferencia significativa en la calidad de vida durante el tratamiento con everolimus, en comparación con el placebo.

- En cuanto a la calidad de la evidencia de CheckMate 025, la principal limitación se asoció con su diseño de etiqueta abierta, lo que permite que tanto los pacientes como los investigadores tengan conocimiento del medicamento asignado. Este tipo de diseño aumenta el riesgo de sobreestimación de resultados a favor del fármaco, especialmente cuando se utilizan desenlaces subjetivos, como la SLP, la calidad de vida y los EA. De manera adicional, el riesgo de sesgo incrementó para el desenlace de calidad de vida dado que este desenlace no se midió en más del 10 % de los pacientes aleatorizados. Con respecto a la SLP, los análisis estadísticos se consideraron inválidos porque no se cumplió con el supuesto de riesgos proporcionales, es decir, el efecto del tratamiento no fue consistente durante todo el estudio, lo que desestima el resultado final reportado por los autores. Sumado a ello, la evidencia disponible hasta la fecha no apoya la noción de que la SLP sea un desenlace subrogado válido de SG en estudios de inhibidores de PD-1 para el CCR.
- A pesar de las limitaciones antes descritas, los resultados finales de SG de CheckMate 025 fueron consistentes con los del análisis interino previamente descrito, observándose una ganancia de 6 meses en la SG de los pacientes tratados con nivolumab. En cuanto a la relevancia clínica de los resultados, el equipo técnico del IETSI consideró que una prolongación de 6 meses en la SG es de valor para los pacientes con CCRm de células claras que progresan a un TKI, cuya esperanza de vida es de aproximadamente 14 meses (con mejor terapia de soporte).
- Así, considerando el beneficio clínico con nivolumab observado en los resultados finales de CheckMate 025, en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la SG, el perfil de seguridad manejable del medicamento, la experiencia de uso de nivolumab en la institución, y el contexto de vacío terapéutico para una condición clínica que amenaza la vida de los pacientes, el IETSI encuentra suficientes argumentos técnicos para aprobar el uso de nivolumab en pacientes

adultos con CCRm de células claras que han progresado a primera línea de tratamiento con TKI.

- Por lo antes expuesto, el IETSI aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con TKI, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la actualización del 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 a tirosina quinasa” (IETSI - EsSalud 2017b).

El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, publicado en mayo de 2017, asevera que toda la evidencia existente en torno al uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales metastásico (CCRm) de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) recae en los resultados del ensayo clínico de fase III CheckMate 025 (IETSI - EsSalud 2017b). Cabe precisar que, si bien el comparador establecido en el dictamen fue la mejor terapia de soporte, por ser lo disponible en EsSalud para la población objetivo del presente dictamen, no se identificaron estudios de nivolumab versus la mejor terapia de soporte. Así, la evidencia procedente del estudio CheckMate 025, que evalúa los efectos de nivolumab versus everolimus, fue utilizada como evidencia indirecta para fines del Dictamen en mención.

Después de revisar la evidencia del análisis interino de CheckMate 025, el equipo evaluador del IETSI no identificó un beneficio clínico certero con nivolumab versus everolimus (indirectamente versus la mejor terapia de soporte) en pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con TKI (IETSI - EsSalud 2017b). En ese sentido, las recomendaciones del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 incluyeron el análisis de los resultados finales del estudio CheckMate 025 (cuando se hayan publicado) o de otros estudios que permitieran esclarecer la incertidumbre del beneficio de nivolumab frente a la mejor terapia de soporte en la población objetivo del dictamen.

Tomando en consideración la reciente publicación de los resultados finales del estudio CheckMate 025 (Motzer et al. 2020), el médico especialista en Oncología, Manuel Ticona Castro, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, solicitó al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la evaluación de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace):

**Tabla 1.** Pregunta PICO de la Red Prestacional Rebagliati

<b>P</b>	Paciente adulto con el diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásico/irreseccable con progresión de enfermedad a sunitinib, ECOG 0-1
<b>I</b>	Nivolumab 3 mg/kg EV bisemanal
<b>C</b>	Mejor cuidado de soporte Cuidado paliativo
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida (Data final CheckMate 025)

La pregunta PICO propuesta por el médico especialista en Oncología, Manuel Ticona Castro, se condice con la establecida en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, descrita a continuación:

**Tabla 2.** Pregunta PICO validada con especialista

<b>P</b>	Paciente adulto con cáncer renal de células claras metastásico que ha progresado a primera línea de tratamiento con inhibidor de la tirosina quinasa
<b>I</b>	Nivolumab
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte**
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

\*\* En esta evaluación, la mejor terapia de soporte correspondió a los cuidados paliativos y el manejo de las complicaciones específicas en pacientes oncológicos; por lo que, en un contexto de ensayo clínico, el uso del placebo se consideró como válido.

## **B. ASPECTOS GENERALES**

Los aspectos generales del cáncer de riñón se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI - EsSalud 2017b).

Brevemente, el cáncer de riñón es la decimosexta neoplasia maligna más común en el Perú, con aproximadamente 1,195 casos nuevos diagnosticados en 2019 (Institute for Health

Metrics and Evaluation 2020). El CCR es el tipo más común de cáncer de riñón y comprende el 90 % de los casos. El CCR es un cáncer heterogéneo y se clasifica en tres tipos histológicos principales: CCR de células claras (70 % a 85 % de los casos), CCR papilar (7 % a 15 %) y CCR cromóforo (5 % a 10 %) (B. Escudier et al. 2019; Atkins, Bakouny, and Choueiri 2021). A pesar de los avances en el diagnóstico, alrededor del 30 % de las personas con CCR debutan con CCRm, y otro 20 % de las personas con CCR clínicamente localizado eventualmente desarrollan metástasis durante el curso de la enfermedad a pesar del tratamiento (Unverzagt et al. 2017).

El pronóstico de los pacientes con CCR está directamente relacionado con la etapa de diseminación del tumor. Se estima que la supervivencia a 5 años en pacientes con CCR es mayor de 80 % para las personas con enfermedad en estadio I y menor de 15 % para las personas con enfermedad metastásica (Cancer Research UK 2019).

El CCR tiene un impacto significativo en el bienestar físico, social y psicológico de los pacientes, especialmente cuando hay enfermedad metastásica. Cuando hay metástasis, la cirugía rara vez es una opción, la progresión a terapias dirigidas es común (60 %) (Motzer et al. 2009) y el pronóstico es desfavorable (Edwards et al. 2018). Específicamente, para el caso de los pacientes con CCRm de células claras que progresan a TKI, se ha descrito una mediana de SG de 14 meses con la mejor terapia de soporte (Motzer et al. 2010).

En EsSalud, el tratamiento sistémico de primera línea del CCRm de células claras incluye la terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (terapia antiangiogénica) que comprende el uso de TKI, como el sunitinib (IETSI - EsSalud 2015). Cuando los pacientes progresan a la terapia con TKI, el tratamiento es básicamente de soporte, junto al manejo de complicaciones específicas. Alternativamente, se han postulado opciones de tratamiento, como los inhibidores del complejo de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR), como el everolimus, y la inmunoterapia, como nivolumab. Ambos medicamentos han sido evaluados previamente por el IETSI en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI - EsSalud 2017a) y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI - EsSalud 2017b), respectivamente. Ninguno de estos medicamentos fue aprobado por el IETSI debido a la incertidumbre de la evidencia, al momento de la evaluación, con respecto en su relación riesgo/beneficio.

El objetivo de la presente actualización del dictamen preliminar fue evaluar la nueva evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con TKI.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA: NIVOLUMAB

La información detallada sobre esta tecnología sanitaria se encuentra disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI - EsSalud 2017b).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos de PD-1: PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. En modelos singénicos<sup>1</sup> de ratón, el bloqueo de la actividad del PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021).

El nombre comercial de nivolumab es OPDIVO y se encuentra disponible como concentrado para solución para perfusión. Cada ml de este concentrado contiene 10 mg de nivolumab. Nivolumab es producido por Bristol-Myers Squibb Company.

En Perú, la comercialización de nivolumab ha sido autorizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa (DIGEMID - MINSa 2021).

Según la información de etiqueta, la dosis recomendada nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa [IV] de 30 minutos) (DIGEMID - MINSa 2021; U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021). Inicialmente, la dosis de nivolumab aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) fue de 3 mg / kg IV durante 60 minutos cada 2 semanas. En setiembre de 2017, la FDA aprobó la dosis plana de 240 mg IV cada dos semanas para todas las indicaciones aprobadas, y en marzo de 2018, la dosis plana de 480 mg IV cada cuatro semanas para todas las indicaciones aprobadas. Estos cambios se basaron en la comparación de la exposición-respuesta y la seguridad de nivolumab 3 mg / kg cada dos semanas, 240 mg cada dos semanas y 480 mg cada cuatro semanas en pacientes con CCR y otras indicaciones autorizadas<sup>2</sup>. Similares cambios fueron realizados por la EMA. El tratamiento con nivolumab se debe prolongar mientras se observe beneficio

---

<sup>1</sup> Relacionado con individuos o tejidos que tienen genes idénticos. Por ejemplo, los gemelos idénticos y sus células y tejidos son singeneicos

<sup>2</sup> Datos proporcionados por Bristol-Myers Squibb Company a la FDA. Ver revisión clínica de la FDA e informe de la compañía farmacéutica en el siguiente enlace: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/125554Orig1s048.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/125554Orig1s048.pdf)

clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 20$  %) con nivolumab son: fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, náuseas, astenia, tos, disnea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, dolor de cabeza, dolor abdominal, vómitos e infección del tracto urinario (U.S. Food and Drug Administration 2021).

En Perú, nivolumab tiene registro sanitario vigente (BE01028), con titular Bristol-Myers Squibb Peru S.A. (DIGEMID - MINSa 2021).

En la Tabla 3 se muestran los costos estimados del tratamiento con nivolumab por paciente, contemplando solo el costo del medicamento. Para el análisis se consideraron las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA y EMA.

**Tabla 3.** Costos del tratamiento con nivolumab por paciente

<b>Tratamiento</b>	<b>Precio/unidad S/</b>	<b>Dosis recomendada</b>	<b>Costo mensual (4 semanas) S/</b>	<b>Costo anual (52 semanas) S/</b>
Nivolumab 10 mg/ mL x 4 mL	2 202.00 – 2 247.00 <sup>a</sup>	240 mg cada 2 semanas o	26 424.00 – 26 964.00	343 512.00 – 350 532.00
Nivolumab 10 mg/ mL x 10 mL	5 506.00 – 5 618.00 <sup>a</sup>	480 mg cada 4 semanas	27 530.00 – 28 090.00 <sup>b</sup>	357 890.00 – 365 170.00

Fuente: <sup>a</sup> Sistema Informático SAP - EsSalud, 2021 (Sistema SAP - EsSalud 2020).

<sup>b</sup> Considerando 500 mg cada 4 semanas, es decir, un remanente de 20 mg cada 4 semanas.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de actualizar el 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 a tirosina quinasa”. Se utilizaron las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS. Las búsquedas se limitaron a estudios publicados a partir de enero de 2017, considerando que la evidencia previa se incluyó y evaluó en el dictamen en mención.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan ETS y GPC, incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros; además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer de riñón como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y European Association of Urology (EAU). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>3</sup> y términos en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario. Se realizaron estrategias adicionales para identificar evidencia de estudios observacionales.

---

<sup>3</sup> Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

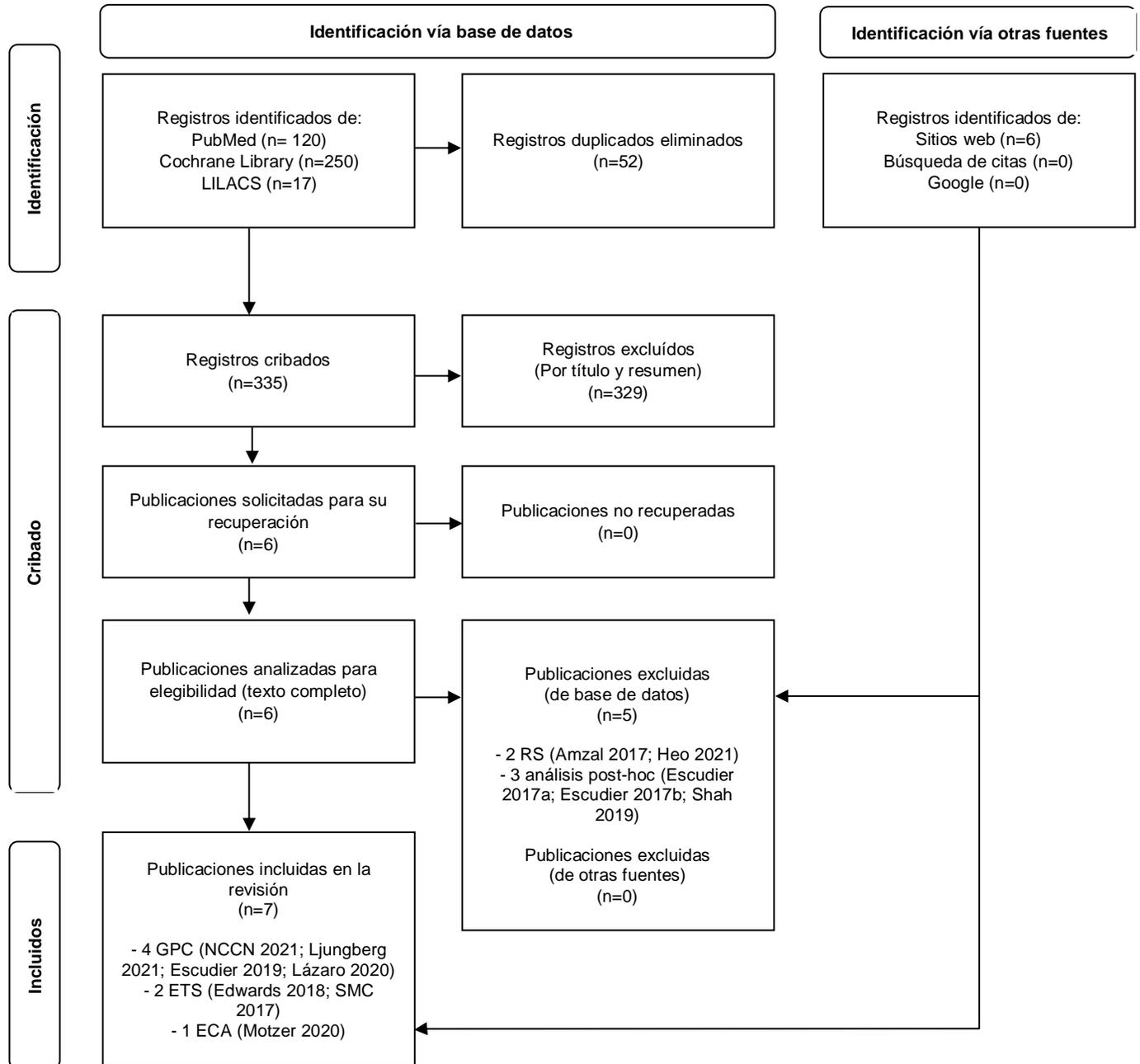
Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ECA basado en comparaciones directas, ECA y estudios observacionales que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Considerando la ausencia de evidencia que respondiera directamente a la pregunta PICO de interés, se optó por incluir ECA pivotaes que evaluaran la eficacia y seguridad de nivolumab en la población objetivo del presente dictamen. También se consideraron las revisiones sistemáticas con meta-análisis de ECA basado en comparaciones indirectas (meta-análisis en red) que evaluaran la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los análisis post-hoc de ensayos clínicos, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Teniendo en cuenta que los datos finales del estudio CheckMate 025 (estudio pivotal de nivolumab en pacientes con CCR) se publicaron recientemente, en junio de 2020, las revisiones sistemáticas con meta-análisis en red solo se incluyeron si incluían los datos finales del estudio CheckMate 025. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia; utilizando además sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

## IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



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

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S<sup>4</sup>, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Kidney Cancer. Version 1.2022 - July 1, 2021 (NCCN 2021).
- Ljungberg et al., 2021. EAU guidelines on renal cell carcinoma (Ljungberg et al. 2021).
- Escudier et al., 2019. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (B. Escudier et al. 2019).
- Lázaro et al., 2020 SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019) (Lázaro et al. 2020).

### Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Edwards et al., 2018. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation (Edwards et al. 2018).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). SMC No. (1188/16) (SMC 2017).

### Revisiones sistemáticas

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Se excluyeron las siguientes revisiones sistemáticas de ECA con metanálisis en red debido a que no incluyeron los datos finales del estudio CheckMate 025.

- Amzal et al., 2017. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and

---

<sup>4</sup> El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma (Amzal et al. 2017).

- Heo et al., 2021. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma (Heo et al. 2021).

### **Ensayos clínicos aleatorizados**

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

Se incluyó la publicación de los datos finales del estudio CheckMate 025.

- Motzer et al., 2020. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial (Motzer et al. 2020).

#### Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Se excluyeron los siguientes análisis post-hoc del estudio CheckMate 025 (datos preliminares).

- Escudier et al., 2017. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025 (Bernard Escudier, Motzer, et al. 2017).
- Escudier et al., 2017. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma (Bernard Escudier, Sharma, et al. 2017).
- Shah et al., 2019. A Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST) Analysis of Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC) (Shah et al. 2019).

### **Estudios observacionales**

No se identificaron estudios observacionales que respondieran a la pregunta PICO de interés.

### **Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados**

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de interés.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

#### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Kidney Cancer. Version 1.2022 - July 1, 2021 (NCCN 2021)**

Esta es una guía americana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de riñón elaborado por la NCCN. Esta organización basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, siendo 1 la recomendación con más alto nivel de evidencia y consenso (Tabla 4). De manera adicional, las recomendaciones se clasifican según categorías de preferencia institucionales y del panel (Tabla 5). La metodología incluyó una búsqueda sistemática de la evidencia utilizando la base de datos PubMed.

**Tabla 4.** Categorías de evidencia y consenso de la NCCN

<b>Categoría 1</b>	Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
<b>Categoría 2A</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
<b>Categoría 2B</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada.
<b>Categoría 3</b>	Basado en cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo en la NCCN de que la intervención es apropiada.

**Tabla 5.** Categorías de preferencia de la NCCN

<b>Intervención preferida</b>	Intervenciones que se basan en una eficacia, seguridad y evidencia superiores; y, cuando sea apropiado, asequibilidad.
<b>Otra intervención recomendada</b>	Otras intervenciones que pueden ser algo menos eficaces, más tóxicas o basadas en datos menos maduros; o significativamente menos asequible para resultados similares.
<b>Útil en ciertas circunstancias</b>	Otras intervenciones que pueden usarse para poblaciones de pacientes seleccionadas (definidas con recomendación).

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

### Recomendación de la NCCN:

Según los resultados del ensayo CheckMate 025 que demuestra una SG superior con nivolumab en comparación con everolimus, el Panel de la NCCN recomienda nivolumab como una opción de terapia subsecuente en pacientes con CCRm de células claras (recomendación de categoría 1, intervención preferida).

### Evidencia que respalda la recomendación:

Se describen los resultados del estudio CheckMate 025 realizado en pacientes con CCRm de células claras, previamente tratados con una o más líneas de terapia antiangiogénica (excluyendo mTOR). Se menciona que el desenlace primario del estudio es la SG. Basado en la publicación del análisis interino de SG, con un seguimiento mínimo de 14 meses, se reporta que nivolumab prolongó la SG en 5.4 meses comparado con everolimus (25.0 vs. 19.6 meses, respectivamente). El HR de muerte (por cualquier causa) con nivolumab versus everolimus fue de 0.73 ( $p=0.002$ ) (Motzer et al. 2015). Además, basado en un análisis post-hoc, se describe que los efectos en la SG fueron consistentes según el número y lugar de metástasis, grupo de riesgo, número de terapias previas, y terapias previas específicas (i.e. sunitinib, pazopanib, IL-2) (Bernard Escudier, Sharma, et al. 2017).

Sobre la seguridad, se describe que los EA relacionados al tratamiento se observaron en el 79 % de los pacientes que recibieron nivolumab y 88 % de aquellos que recibieron everolimus. Los EA de grado 3 o 4 más comunes fueron fatiga (2 %) con nivolumab y anemia (8 %) con everolimus. Las tasas de discontinuación debido a EA fueron 8 % y 13 %, respectivamente. Además, se reportaron dos muertes en el brazo de everolimus y ninguna muerte asociada al tratamiento en el brazo de nivolumab (Motzer et al. 2015).

En cuanto a la calidad de vida, se menciona que en CheckMate 025 se utilizó el cuestionario FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms*). Se reporta que el cambio desde la línea de base en el puntaje de FKSI-DRS en el grupo de nivolumab incrementó en el tiempo, lo que según los autores sugiere una mejora significativa y consistente en la calidad de vida de los pacientes tratados con nivolumab (Cella et al. 2016).

Con respecto a la duración del tratamiento, basado en un análisis retrospectivo de CheckMate 025 (Bernard Escudier, Motzer, et al. 2017), se describe que la continuación del tratamiento con nivolumab después de la progresión parece ser favorable en un grupo selecto de pacientes, aunque esta hipótesis requiere ser corroborada en estudios prospectivos. Al respecto, se describe que, en el análisis, la continuación de uso de nivolumab después de la progresión se asoció en una reducción del tumor en aproximadamente 50 % de los pacientes. También se describe que los pacientes que

continuaron el tratamiento presentaban características de la enfermedad más favorables con respecto a aquellos que discontinuaron el tratamiento después de la progresión.

### **Análisis crítico**

Esta GPC basa sus recomendaciones en evidencia científica identificada a través de una búsqueda sistemática de literatura. Específicamente, se utilizó la base de datos de PubMed. No obstante, a pesar de ser una guía reciente, publicada el 01 de julio de 2021, la recomendación de nivolumab en la población objetivo del presente dictamen no se respaldó en la evidencia más reciente del estudio CheckMate 025 (Motzer et al. 2020), es decir, en los resultados finales de SG; sino en la evidencia del análisis interino de SG. Sin embargo, esto no implica una limitación, dado que los resultados finales de CheckMate 025 son consistentes con los resultados preliminares. En cuanto a los criterios de selección, esta guía elabora una recomendación para la población objetivo del presente dictamen, describiendo resultados para desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como lo son SG, calidad de vida y EA. No obstante, el comparador utilizado fue everolimus y no la mejor terapia de soporte, el comparador de la presente evaluación.

Además, aunque en la guía no se realiza un análisis detallado de la calidad de los estudios incluidos para elaborar la recomendación de nivolumab, la priorización de la evidencia de alta calidad, como ECA de fase 3 o 4 para elaborar las recomendaciones, sugiere que estas se basan en la mejor evidencia científica disponible en la literatura. De manera adicional, esta guía tiene la fortaleza de utilizar una metodología estandarizada para elaborar sus recomendaciones, que incluye el uso de un sistema de gradación de las mismas, que toma en cuenta el nivel de la evidencia, los resultados de eficacia y seguridad, y el consenso de expertos. Además, en sus categorías de preferencia, se toman en cuenta la validez externa de los resultados y la asequibilidad de las tecnologías sanitarias. Asimismo, las recomendaciones se respaldan en un análisis del balance de riesgo – beneficio de la intervención recomendada en una población específica versus las alternativas disponibles para la misma indicación. Finalmente, no se identificaron incongruencias con respecto a la recomendación realizada por la NCCN y la evidencia que respaldaba la recomendación. Esto debido a que la recomendación de nivolumab se clasificó como categoría 1 basado en evidencia de alto nivel, que corresponde al estudio CheckMate 025, ECA de fase 3.

Con respecto a los conflictos de interés, 9 de 43 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Bristol-Myers Squibb Company, la compañía farmacéutica que produce nivolumab, lo que aumenta el riesgo de sesgo con respecto a las recomendaciones elaboradas a favor de nivolumab (Lundh et al. 2017).

## Ljungberg et al., 2021. EAU guidelines on renal cell carcinoma (Ljungberg et al. 2021)

Esta es una guía europea para el manejo del CCR realizada por la EAU. 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 (Tabla 6), y la fuerza de las recomendaciones por las palabras “fuerte” o “débil”, según una metodología modificada de GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). La fuerza de cada recomendación se determinó por el balance entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia (incluida la certeza de las estimaciones) y los valores y preferencias de los pacientes. La metodología incluyó una búsqueda sistemática de la evidencia utilizando las bases de datos Medline, EMBASE y Cochrane Library.

**Tabla 6.** Niveles de evidencia de la EAU

<b>1a</b>	Evidencia obtenida de metanálisis de ensayos aleatorizados
<b>1b</b>	Evidencia obtenida de al menos un ensayo aleatorizado
<b>2a</b>	Evidencia obtenida de un estudio controlado bien diseñado sin asignación al azar
<b>2b</b>	Evidencia obtenida de al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental bien diseñado
<b>3</b>	Evidencia obtenida de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación e informes de casos
<b>4</b>	Evidencia obtenida de informes u opiniones de comités de expertos o experiencia clínica de autoridades respetadas

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

### Recomendaciones de la EAU:

Ofrezca nivolumab o cabozantinib para el CCRm de células claras refractario al receptor del VEGF sin tratamiento previo con inhibidores de PD-1 después de una o dos líneas de terapia con TKI (recomendación fuerte).

### Evidencia que respalda la recomendación:

Se describen los resultados del estudio CheckMate 025 que evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab versus everolimus en pacientes con CCRm de células claras tratados previamente con una o dos líneas de terapia dirigida a VEGF. Basado en la publicación del análisis interino de SG, con un seguimiento mínimo de 14 meses, se menciona que nivolumab prolongó la SG, mejoró la calidad de vida y presentó menos EA de grado 3 o 4

en comparación con everolimus (Motzer et al. 2015). Además, basado en la publicación del análisis final de SG, con un seguimiento mínimo de 64 meses, se describe que los pacientes tratados con nivolumab tienen una SG superior que aquellos tratados con everolimus (HR: 0.73, IC 95 %: 0.57-0.93,  $p < 0.002$ ), con una mediana de SG de 25 meses para nivolumab y de 19.6 meses para everolimus, y una probabilidad de SG a 5 años de 26 % frente a 18 %, respectivamente (Motzer et al. 2020) (nivel de evidencia: 1b). De manera adicional, se menciona que no hubo una ventaja con nivolumab versus everolimus en la SLP a pesar del beneficio observado en la SG (Motzer et al. 2015). Al respecto, se manifiesta que la SLP no sería un subrogado fiable de la SG en pacientes con CCR tratados con terapia con inhibidores de PD-1.

### **Análisis crítico**

Esta GPC tiene la fortaleza de emplear una búsqueda sistemática de literatura para realizar sus recomendaciones, utilizando más de dos bases de datos (Medline, EMBASE y Cochrane Library), lo que incrementa las probabilidades de identificar literatura relevante para fines del presente dictamen. Además, la recomendación sobre el uso de nivolumab en la población objetivo del presente dictamen no solo se basó en los resultados del análisis interino de SG de CheckMate 025, sino también en la evidencia más reciente del estudio, que corresponde a los resultados finales de SG (Motzer et al. 2020). En cuanto a los criterios de selección de la evidencia, las recomendaciones de nivolumab se elaboraron para la población objetivo del presente dictamen y consideraron desenlaces clínicos relevantes para los pacientes, como la SG, la calidad de vida y los EA. Con respecto al comparador utilizado, las recomendaciones se basaron en la comparación de nivolumab versus everolimus. Ya que everolimus no es el comparador de interés del presente dictamen, sino la mejor terapia de soporte, las recomendaciones de esta guía se basaron en evidencia indirecta para los fines del presente dictamen.

De manera adicional, se valora que los autores hayan evaluado la validez de la SLP como subrogado de SG y hayan concluido que la SLP no predice un efecto en la SG en estudios que evalúan inhibidores del PD-1, como nivolumab, en la población objetivo. Esto debido a que en CheckMate 025 no hubo coherencia entre la mejora en la SG y los resultados de SLP. Otra fortaleza de la guía es que utiliza una metodología estandarizada para clasificar las recomendaciones y el nivel de evidencia, que se basa en el sistema GRADE. Además, sus recomendaciones consideraron un balance de riesgo – beneficio favorable para la intervención bajo evaluación, y las preferencias de los pacientes. Finalmente, hubo coherencia entre la recomendación elaborada para nivolumab y la evidencia que respaldó la misma. Esto debido a que la evidencia del estudio CheckMate 025 se clasificó como 1b, que corresponde a evidencia obtenida de al menos un ECA. En líneas generales, la NCCN recomienda el uso de nivolumab en la población objetivo del presente dictamen debido a

que los beneficios superan los riesgos asociados al uso del medicamento, basado en un alto nivel de evidencia y en desenlaces relevantes para los pacientes.

Con respecto a los conflictos de interés, 2 de 18 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Bristol-Myers Squibb Company, la compañía farmacéutica que produce nivolumab. Esto aumenta el riesgo de sesgo con respecto a las recomendaciones elaboradas en favor del uso de nivolumab.

### **Escudier et al., 2019. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (B. Escudier et al. 2019)**

Esta es una GPC europea para el diagnóstico y tratamiento del CCR elaborado por la ESMO. La guía utilizó un instrumento de gradación para la calidad de la evidencia (Tabla 7) y la fuerza de las recomendaciones (Tabla 8). Además, aplicó el instrumento *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) utilizado para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer, en donde los grados oscilan entre A-C para los entornos curativos y 1-5 para los entornos no curativos. Los grados más altos de ESMO-MCBS en el entorno curativo son A y B y en el entorno no curativo 5 y 4, lo que indica una magnitud sustancial de beneficio clínico.

**Tabla 7.** Niveles de evidencia

<b>I</b>	Evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad.
<b>II</b>	ECA pequeños o grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
<b>III</b>	Estudios de cohorte prospectivos.
<b>IV</b>	Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
<b>V</b>	Estudios sin grupo control, reportes de casos, opiniones de expertos.

**Tabla 8.** Grados de recomendación

<b>A</b>	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
<b>B</b>	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
<b>C</b>	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
<b>D</b>	Evidencia moderada contra la eficacia o el resultado adverso, generalmente no se recomienda.
<b>E</b>	Fuerte evidencia contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

#### Recomendaciones de la ESMO:

Para el tratamiento de segunda línea de pacientes con CCRm de células claras, después de un TKI, se recomienda nivolumab [I, A; puntuación ESMO-MCBS v1.1: 5] o cabozantinib [I, A; puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3].

#### Evidencia que respalda la recomendación:

Se menciona que la segunda línea de tratamiento en pacientes con CCRm de células claras se modificó dramáticamente después de la publicación de los resultados de CheckMate 025 (Motzer et al. 2015), refiriéndose a los resultados del análisis interino. Al respecto se menciona que se trata de un ECA de gran tamaño de muestra que mostró una mejora muy significativa en la SG y la tasa de respuesta de los pacientes tratados con nivolumab en comparación con aquellos tratados con everolimus. También se menciona que en el estudio los pacientes fueron tratados después de una o dos líneas de TKI. Sobre la disponibilidad de la medicación, se manifiesta que, si nivolumab no estuviera disponible, entonces everolimus sería una opción de tratamiento (esta opción no está disponible en EsSalud). Finalmente, se agrega que la duración del tratamiento con nivolumab no está clara, ni tampoco el beneficio del tratamiento después de la progresión.

#### **Análisis crítico**

La evidencia utilizada por la ESMO para sustentar la recomendación de uso de nivolumab en la población objetivo del presente dictamen provino del estudio CheckMate 025 (análisis interino), un ECA grande de fase 3 que evaluó el uso de nivolumab versus everolimus. Considerando que everolimus no es el comparador de interés, las recomendaciones de esta guía se basan en evidencia indirecta para los fines del presente dictamen. Esta guía tiene la fortaleza de informar los beneficios para la salud de los pacientes tratados con nivolumab, en términos de desenlaces importantes para el paciente, como la SG. Así, de acuerdo al balance de riesgo/beneficio realizado por los autores de la guía, el uso de nivolumab en la población objetivo conduciría a un beneficio clínico sustancial. Como limitación en cuanto al rigor metodológico de esta guía, se podría mencionar que en la guía no se realiza un análisis crítico de la evidencia utilizada ni tampoco se describen los métodos para la búsqueda sistemática de la literatura.

Con respecto a los conflictos de interés, 5 de 9 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Bristol-Myers Squibb Company, la compañía farmacéutica que produce nivolumab, lo que aumenta el riesgo de recomendaciones sesgadas a favor de nivolumab (Lundh et al. 2017).

**Lázaro et al., 2020. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019)  
(Lázaro et al. 2020)**

Esta es una GPC española para el diagnóstico y manejo del CCR elaborado por la SEOM. En esta guía se utilizó un sistema de clasificación de la calidad de la evidencia (I-III) y la fuerza de los criterios de recomendación (A-E), que se resumen en la Tabla 9 y Tabla 10, respectivamente.

**Tabla 9.** Calidad de la evidencia

<b>I</b>	Revisiones sistemáticas y metanálisis de ECA bien diseñados. Evidencia de al menos 1 ensayo controlado correctamente aleatorizado.
<b>II</b>	Evidencia de al menos 1 ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios analíticos de cohortes o de casos controlados (preferiblemente de más de 1 centro), o de múltiples series de tiempo o resultados dramáticos de experimentos no controlados.
<b>III</b>	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

**Tabla 10.** Fuerza de recomendación

<b>A</b>	Tanto la fuerte evidencia de eficacia como el beneficio clínico sustancial apoyan la recomendación de uso. Siempre debe ofrecerse.
<b>B</b>	La evidencia moderada de eficacia, o una fuerte evidencia de eficacia, pero solo un beneficio clínico limitado, respalda la recomendación de uso. Generalmente debe ofrecerse.
<b>C</b>	La evidencia de eficacia es insuficiente para respaldar una recomendación a favor o en contra del uso, o la evidencia de eficacia podría no superar las consecuencias adversas (p. ej., toxicidad del fármaco, interacciones farmacológicas) o el costo de la quimioprofilaxis o enfoques alternativos. Opcional.
<b>D</b>	La evidencia moderada de falta de eficacia o de un resultado adverso respalda una recomendación contra su uso. En general, no debe ofrecerse.
<b>E</b>	Buena evidencia de falta de eficacia o de resultado adverso respalda una recomendación contra su uso. Nunca debe ofrecerse.

Recomendación de la SEOM:

En pacientes con CCRm tratados previamente con uno o dos TKI, nivolumab y cabozantinib son las opciones recomendadas. Nivel de evidencia: I. Grado de recomendación: A.

### Evidencia que respalda la recomendación:

Se describe que hasta antes del 2015, el everolimus era el estándar de tratamiento para los pacientes que progresaban a un tratamiento previo con TKI, basado en los resultados de un ECA de fase 3 de everolimus versus placebo que mostraba una superioridad con everolimus en términos de SLP sin mejora en la SG. Sin embargo, se menciona que el panorama de la segunda línea de tratamiento del CCRm cambió dramáticamente después del reporte de los resultados (interinos) del ECA de fase 3, CheckMate 025, que mostraban una mejora en la SG con nivolumab respecto a everolimus (Motzer et al. 2015). Se describe que en el estudio se incluyeron pacientes previamente tratados con al menos una terapia antiangiogénica, y que la mejora en la SG fue significativa (mediana 25 meses, HR: 0.73,  $p=0.002$ ). Sobre los EA, se menciona que los EA de grado 3 o 4 y la discontinuación del tratamiento debido a EA fueron menores con nivolumab en comparación con everolimus.

### **Análisis crítico**

Esta GPC tiene la fortaleza de utilizar un método de clasificación de recomendaciones, que toma en cuenta el balance de riesgo-beneficio de una intervención basada en los resultados y la calidad de la evidencia científica disponible. Con respecto a la recomendación de uso de nivolumab en la población objetivo, hubo una correlación explícita entre la evidencia citada y el nivel de evidencia valorado por los autores (calidad de evidencia: I: evidencia de al menos 1 ensayo controlado correctamente aleatorizado). Esto debido a que la recomendación de nivolumab se basó en el estudio CheckMate 025, que es un ECA de fase 3, que fue correctamente aleatorizado. Las limitaciones de esta guía incluyen el hecho de que la recomendación de nivolumab se basa en evidencia indirecta para los propósitos del presente dictamen, ya que CheckMate 025 evaluó el uso de nivolumab versus everolimus, y no versus la mejor terapia de soporte, y la falta de información sobre los métodos utilizados para la búsqueda sistemática de la evidencia.

Con respecto a los conflictos de interés, 3 de 10 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Bristol-Myers Squibb Company, lo que implica un mayor riesgo de sesgo con respecto a las recomendaciones emitidas a favor del uso de nivolumab.

### **i. Evaluaciones de tecnología sanitaria**

**Edwards et al., 2018. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation (Edwards et al. 2018)**

El objetivo de esta ETS fue evaluar la efectividad clínica y costo-efectividad de diversas terapias para pacientes con CCRm previamente tratados con terapia dirigida al VEGF,

incluyendo nivolumab y la mejor terapia de soporte. La metodología incluyó una RS y una meta-análisis en red de ECA (comparaciones indirectas). Los desenlaces primarios fueron la SG y la SLP y los secundarios incluyeron los EA y la calidad de vida. Se utilizaron las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y The Cochrane Library. La búsqueda se realizó hasta junio de 2016.

El reporte fue financiado por el National Institute for Health Research (NIHR) del gobierno del Reino Unido.

A continuación, se reportan los resultados para la comparación de interés, nivolumab versus la mejor terapia de soporte:

### **Resultados de la evaluación**

Los estudios utilizados para realizar la comparación indirecta entre nivolumab y la mejor terapia de soporte fueron CheckMate 025 (datos del análisis interino), que compara nivolumab versus everolimus (Motzer et al. 2015), y RECORD-1 (Motzer et al. 2008), que compara everolimus versus la mejor terapia de soporte. CheckMate es un ECA de fase 3, de etiqueta abierta que aleatorizó 410 pacientes al brazo de nivolumab y 411 al brazo de everolimus. RECORD-1 es un ECA de fase 3, doble ciego que aleatorizó 277 pacientes al brazo de everolimus y 139 al brazo de la mejor terapia de soporte. En ambos estudios, los pacientes tenían CCRm de células claras, con una o dos líneas de terapia antiangiogénica previa. Además, en ambos estudios el desenlace primario fue la SG.

En cuanto a la calidad de los estudios individuales, los autores manifestaron que el diseño de etiqueta abierta de CheckMate 025 pudo incrementar el riesgo de sesgo asociado a la falta de cegamiento de los participantes y el personal, específicamente para los desenlaces de SLP, EA y calidad de vida. Sin embargo, para el análisis de SG, no se identificaron potenciales fuentes de sesgos, pero sí una incertidumbre en el resultado debido a la inmadurez de la información. Dado el diseño doble ciego de RECORD-1, el riesgo de sesgo general del estudio fue considerado bajo, con excepción del análisis de calidad de vida.

### Efectividad clínica

#### *Sobrevida libre de progresión*

No se reportaron resultados para la comparación nivolumab versus la mejor terapia de soporte. Al respecto se menciona que el supuesto de riesgos proporcionales no se mantuvo para la SLP en CheckMate 025, lo que impidió la inclusión de nivolumab en el análisis.

### *Sobrevida global*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre nivolumab y la mejor terapia de soporte. El HR de muerte para esta comparación fue de 0.38 (intervalo de credibilidad [ICr], 0.16 a 1.23).

### *Calidad de vida*

No se reportaron resultados para la comparación nivolumab versus la mejor terapia de soporte.

### *Eventos adversos*

No se reportaron resultados para la comparación nivolumab versus la mejor terapia de soporte.

### Costo-efectividad

En cuanto a los costos, el costo total de nivolumab se estimó en £107,000 libras esterlinas, mientras que el costo total de la mejor terapia de soporte se estimó en £11,000. Con respecto a la efectividad, nivolumab acumuló una media de 1.60 años de vida ajustados por calidad (AVAC) durante el horizonte temporal del modelo (30 años), mientras que la mejor terapia de soporte acumuló una media de 0.75 AVAC. La efectividad de nivolumab estuvo influenciada por la ganancia en la SG, calculada en 2.53 años de vida. La mejor terapia de soporte tuvo una sobrevida asociada de 1.25 años. El análisis incremental de la comparación nivolumab versus la mejor terapia de soporte resultó en una tasa de costo-efectividad incremental mayor a £126,000 por AVAC.

Los autores concluyen que nivolumab es un tratamiento efectivo en la condición clínica de interés, que parece prolongar la SG en comparación con la mejor terapia de soporte.

### **Análisis crítico**

Esta revisión se realizó de acuerdo con métodos sólidos que fueron preespecificados en un protocolo registrado de forma prospectiva (PROSPERO CRD42016042384). Además, el reporte de la revisión sistemática se alinea con las pautas de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), que incluye el reporte de los criterios de elegibilidad, fuentes de información, estrategia de búsqueda, proceso de selección y recolección de datos, evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales, la calidad del cuerpo de la evidencia en general, entre otros ítems. Los análisis primarios reúnen evidencia de alta calidad de ECA para los resultados más pertinentes en la población objetivo, utilizando metaanálisis en red para estimar los efectos relativos del tratamiento en ausencia de evidencia directa. Una importante limitación es que la comparación indirecta de nivolumab versus la mejor terapia de soporte se basó en un pequeño número de ECA

(n=2) y en los resultados del análisis interino de SG de CheckMate 025. Basar los metaanálisis en pocos estudios incrementa la incertidumbre en los análisis. Por ejemplo, la invalidez de los resultados de SLP en CheckMate 025, al no cumplirse con el supuesto de riesgos proporcionales, lo que no permite su interpretación. Además, tal como lo mencionan los autores, el uso de datos prematuros en el metaanálisis aumenta la incertidumbre en los resultados de SG de nivolumab versus la mejor terapia de soporte. En otras palabras, dado que en el análisis interino de CheckMate 025 no se había completado el número de muertes requeridas para comparar estadísticamente los efectos de nivolumab versus everolimus, los resultados del metaanálisis podrían no reflejar el verdadero efecto del tratamiento en el desenlace final de SG.

### **Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). SMC No. (1188/16) (SMC 2017)**

El objetivo de esta ETS realizada por el SMC fue evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes adultos con CCRm después de la terapia previa, para realizar una recomendación de reembolso en el contexto del sistema de salud de Escocia.

#### **Recomendación**

Se recomienda el uso de nivolumab (monoterapia) dentro del sistema de salud de Escocia para el tratamiento del CCR avanzado después de la terapia previa en adultos. Nivolumab, en comparación con everolimus, mejoró la SG en pacientes con CCRm o CCR avanzado previamente tratados con uno o dos regímenes de terapia antiangiogénica. Esta recomendación toma en cuenta los beneficios del Esquema de Acceso al Paciente (PAS, por sus siglas en inglés), que mejora la costo-efectividad del medicamento (reducción en el precio).

#### **Resultados de la evaluación**

##### Eficacia comparativa

La evidencia clave para respaldar la indicación de interés provino del estudio CheckMate 025. Se revisaron los resultados del análisis interino, con fecha de corte de datos junio 2015 (seguimiento mínimo de 14 meses) (Motzer et al. 2015), y también la actualización del análisis, con fecha de corte de datos mayo 2016 (seguimiento mínimo de 26 meses) (Plimack et al. 2016). Los resultados de SG mostraron una mediana de SG de 25 meses para nivolumab y 19.6 meses para everolimus (HR=0.73, IC 95 %, 0.57 a 0.93, p=0.002) (Motzer et al. 2015). En la actualización del análisis, la mediana de SG fue de 26.0 para nivolumab y 19.7 para everolimus (HR=0.73, IC 95 %, 0.61 a 0.88, p=0.0006). La tasa de SG a los 2 años se estimó en 52 % para nivolumab y 42 % para everolimus (Plimack et al. 2016). En cuanto a la SLP, en el análisis interino la mediana de SLP fue de 4.6 meses para

nivolumab y 4.4 meses para everolimus (HR=0.88, IC 95 %, 0.75 a 1.03, p=0.11) (Motzer et al. 2015). Se menciona que a partir del sexto mes, las curvas de supervivencia se separaron y favorecieron a nivolumab (Plimack et al. 2016).

Con respecto a la calidad de vida, evaluada con el cuestionario FKS-DRS, se describe que hubo una mejora significativa en los síntomas (diferencia de 2 puntos en el cuestionario con respecto al valor basal) en el 55 % (200/361) de los pacientes tratados con nivolumab en comparación con 37 % (126/343) de los pacientes tratados con everolimus (p<0.0001) (Cella et al. 2016).

#### Seguridad comparativa

Se describe que en CheckMate 025 (análisis interino) (Motzer et al. 2015), la duración del tratamiento fue de 5.5 meses por nivolumab y 3.7 meses para everolimus, lo que indica una mayor exposición al tratamiento en el grupo tratado con nivolumab. Los EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado ocurrieron en el 79 % (319/406) y el 88 % (349/397) de los pacientes, y los EA de grado 3 o 4 ocurrieron en el 19 % (76/406) y el 37 % (145 / 397) de los pacientes de los grupos de nivolumab y everolimus, respectivamente. Menos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a EA relacionados con el tratamiento en los grupos de nivolumab que de everolimus (7.6 % frente a 13 %). El EA de grado 3 o 4 más común en el grupo de nivolumab fue la fatiga, que se produjo en el 2.5 % (10/406) de los pacientes (y el 2.8 % [11/397] en el grupo de everolimus), y en el grupo de everolimus fue la anemia, que se produjo en el 7.8 % (31/397) de los pacientes (y el 1.7 % [7/406] en el grupo de nivolumab). Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión/hipersensibilidad de cualquier grado en el 6.2 % de los pacientes tratados con nivolumab y en el 1.0 % de los pacientes tratados con everolimus y la mayoría se consideró relacionada con el tratamiento. En el análisis actualizado (Plimack et al. 2016), la incidencia y el tipo de eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron similares a los informados en el análisis intermedio.

#### Consideraciones en la evaluación

Los expertos clínicos consultados por SMC consideraron que había una necesidad insatisfecha en términos de tratamientos efectivos para el CCR metastásico o avanzado en las líneas de tratamiento de segunda y última línea. Nivolumab cumplió con los criterios del SMC para ser considerado un medicamento huérfano y una opción de tratamiento para la etapa final de vida.

Con respecto a la evidencia de CheckMate 025, se enfatiza que esta demostró un aumento estadístico y clínicamente significativo en la mediana de SG de 5.4 meses (6.3 meses en el análisis actualizado) para nivolumab sobre everolimus, y que este efecto se observó en todos los subgrupos. Se agrega que la EMA consideró que el resultado de SG era sólido

basándose en resultados similares de análisis de sensibilidad. Además, si bien el 55 % frente al 63 % de los pacientes recibieron tratamientos posteriores en los grupos de nivolumab y everolimus respectivamente (61 % y 67 % en el análisis actualizado), la EMA no consideró que la diferencia en la SG se debiera al uso posterior de diferentes tratamientos entre los grupos. En cuanto a la calidad de vida y la SLP, se menciona que los resultados deben tomarse con precaución dado el diseño de etiqueta abierta del estudio. Sin embargo, se añade que los resultados favorables para nivolumab en la SG indicarían que el alto riesgo de sesgo asociado a la falta de cegamiento del estudio (al menos para la evaluación de la SLP) es un problema menor. Sobre las implicaciones de la aprobación de uso de nivolumab, los expertos clínicos informaron que es probable que la introducción de nivolumab tenga implicaciones para el servicio y para los pacientes, ya que requiere la administración intravenosa cada dos semanas en comparación con everolimus que se administra por vía oral.

#### Participación del médico y el paciente

Los puntos clave expresados por el grupo incluyeron los siguientes:

- El CCR avanzado tiene una carga de enfermedad y síntomas importantes (dolor, letargo, pérdida de peso, anemia y angustia psicológica) y los pacientes a menudo tienen que dejar de trabajar en una etapa relativamente temprana como resultado de la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento actual. El pronóstico es malo con una mediana de SG de menos de dos años después del fracaso de la terapia de primera línea.
- Existe una necesidad insatisfecha de tratamientos que ofrezcan beneficios de supervivencia.
- Los pacientes informaron que nivolumab se tolera mejor que los tratamientos actuales de segunda línea. Un perfil de efectos secundarios más manejable reduciría la carga sobre la familia / cuidadores.
- Los pacientes enfatizaron que el inconveniente de las visitas al hospital quincenales para recibir la infusión intravenosa no era una preocupación en el contexto de los posibles beneficios del tratamiento.

#### Costo-efectividad

Los análisis de costo-efectividad no tomaron en cuenta los descuentos en el precio de nivolumab y everolimus, que forman parte del PAS. El análisis incremental de la comparación nivolumab versus everolimus resultó en una tasa de costo-efectividad incremental de £46,000 por AVAC.

#### **Análisis crítico**

Esta ETS de Escocia aporta información relevante para los fines del presente dictamen. En primer lugar, describe la evidencia de CheckMate 025, un estudio que evaluó el uso de

nivolumab en la población objetivo del presente dictamen. Si bien no se utilizan los resultados del análisis final de SG, porque estos se publicaron después de la publicación de la ETS, incorporó en el análisis datos actualizados del análisis interino de CheckMate 025, con un seguimiento mínimo de 25 meses, los que seguían mostrando consistencia con los resultados preliminares (con un seguimiento mínimo de 14 meses). En segundo lugar, se revisaron otras consideraciones a tener en cuenta en la evaluación de uso de nivolumab, entre ellas, el contexto de necesidad insatisfecha en términos de tratamientos efectivos que prolonguen la vida de los pacientes con CCRm que progresan al tratamiento, la relevancia clínica de los resultados de SG de CheckMate 025 y la certeza de los mismos, y los valores y las preferencias de los pacientes, quienes informaron que valoran el hecho de que nivolumab aumente la esperanza de vida y sea un medicamento mejor tolerado que otras opciones de tratamiento disponibles. En tercer lugar, debe tenerse en cuenta que la recomendación de nivolumab considera el contexto de fármaco huérfano y opción de tratamiento al final de la vida, lo que hace que el SMC acepte umbrales más altos de costo-efectividad. Así, el SMC recomienda el uso de nivolumab en la población objetivo pero condicionado a un descuento en el precio del fármaco. La principal limitación de esta evaluación es que el comparador para el contexto del sistema de salud escocés fue everolimus y no la mejor terapia de soporte, como en el caso de EsSalud. Por lo tanto, la evidencia que respalda la recomendación para el uso de nivolumab representa evidencia indirecta para el propósito de este dictamen.

## **ii. Ensayos clínicos controlados aleatorizados**

### **ECA de fase 3 CheckMate 025. ClinicalTrials.gov, NCT01668784**

La metodología del estudio CheckMate 025 ha sido previamente descrita en el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Es importante resaltar que el estudio CheckMate 025 no representa evidencia directa para fines del presente dictamen, debido a que el comparador del estudio no fue la mejor terapia de soporte o el placebo, sino everolimus, un inhibidor de mTOR no disponible en EsSalud.

Brevemente, el estudio CheckMate 025 es un ECA de fase 3, etiqueta abierta y multicéntrico que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de nivolumab versus everolimus en pacientes que tenían CCR avanzado o metastásico de células claras, y habían sido tratados previamente con terapia antiangiogénica. Nivolumab se administró a una dosis de 3 mg por kilogramo de peso corporal en una infusión intravenosa de 60 minutos cada 2 semanas, y everolimus se administró por vía oral a una dosis diaria de 10 mg. Se permitió el cruce de everolimus a una extensión del tratamiento con nivolumab según una enmienda del protocolo implementada después de que se observara la superioridad de nivolumab en la SG en el análisis interino (julio de 2015). Todos los pacientes que se sometieron a

aleatorización se incluyeron en los análisis de eficacia; los pacientes que recibieron una o más dosis del fármaco del estudio se incluyeron en los análisis de seguridad. El patrocinador del estudio fue Bristol-Myers Squibb.

El desenlace principal del estudio fue la SG. Los límites de detención en los análisis intermedios y finales se derivaron en función del número de muertes utilizando la función de gasto de O'Brien y Fleming: el nivel de alfa para el análisis interino con al menos 398 eventos de muertes fue de 0.0148 y para el análisis final con al menos 569 muertes fue de 0.0455. La SLP fue un desenlace secundario que se sometió a pruebas jerárquicas, es decir, su análisis se realizó porque la SG fue estadísticamente significativa. Otros desenlaces secundarios incluyeron la incidencia de eventos adversos y la calidad de vida.

A continuación, se describen los resultados de un análisis actualizado de CheckMate 025, con un seguimiento mínimo de 64 meses.

**Motzer et al., 2020. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial (Motzer et al. 2020)**

Entre el 9 de octubre de 2012 y el 14 de marzo de 2014, se asignaron al azar 821 pacientes (410 en el grupo de nivolumab y 411 en el grupo de everolimus) y 803 fueron tratados (406 en el grupo de nivolumab y 397 en el grupo de everolimus). Las características basales estuvieron balanceadas entre los brazos. En el estudio, el 72 % (591/821) de los pacientes había recibido solo un TKI antes de ser enrolado al estudio. Sunitinib fue el TKI más frecuente como terapia de primera línea (59 % [488/821]). El seguimiento mínimo fue de 64 meses (mediana, 72 meses). En el corte de datos de agosto de 2019, 100 pacientes (24.6 %) asignados al azar al brazo de nivolumab todavía estaban vivos, mientras que 65 pacientes (16.4 %) inicialmente asignados al azar a everolimus lo estaban. Esto corresponde a aproximadamente 638 muertes, es decir, se había alcanzado el número de eventos requeridos para el análisis final de SG, esto es, 569 muertes estimadas.

La discontinuación del tratamiento se reportó en 396 (96.6 %) participantes en el grupo de nivolumab y 395 (96.1 %) en el grupo de everolimus. Las razones para la discontinuación del tratamiento en ambos brazos fueron las siguientes: progresión de la enfermedad (317 [77.3 %] en el brazo de nivolumab y 294 [71.5 %] en el brazo de everolimus), toxicidad del medicamento de estudio (45 [11.0 %] y 52 [12.7 %], respectivamente), EA no asociados al medicamento de estudio (12 [2.9 %] y 14 [3.4 %], respectivamente), solicitud del paciente para discontinuar el tratamiento (14 [3.4 %] y 20 [4.9 %], respectivamente), otros (8 [2.0 %] y 15 [3.7 %], respectivamente). Sesenta y cinco pacientes (16.4 %) en el brazo de everolimus cruzaron a la extensión de tratamiento con nivolumab.

### **Sobrevida global**

En todos los pacientes aleatorizados, el beneficio de SG se mantuvo con nivolumab frente a everolimus (HR, 0.73; IC 95 %, 0.62 a 0.85;  $p < 0.0001$ ). La mediana de SG para nivolumab fue de 25.8 meses (IC 95 %, 22.2 a 29.8) y para everolimus de 19.7 meses (IC 95 %, 17.6 a 22.1). Las probabilidades de SG a los 36, 48 y 60 meses con nivolumab y everolimus fueron 39 % (IC 95 %, 34 % a 44 %) y 30 % (IC 95 %, 25 % a 34 %), 30 % (IC 95 %, 25 % a 34 %) y 23 % (IC 95 %, 19 % a 27 %), y 26 % (IC 95 %, 21 % a 30 %) y 18 % (IC 95 %, 14 % a 22 %), respectivamente.

### **Sobrevida libre de progresión**

La SLP con nivolumab y everolimus fue similar durante 6 meses, después de lo cual las curvas de Kaplan-Meier se separaron a favor de nivolumab (HR, 0.84; IC 95 %, 0.72 a 0.99;  $p = 0.0331$ ).

### **Eventos adversos**

En todos los pacientes tratados, la incidencia global de EA relacionados con el tratamiento fue del 80.5 % (grado 3 o 4, 21.4 %) en el grupo de nivolumab y del 88.9 % (grado 3 o 4, 36.8 %) en el grupo de everolimus. No se reporta la incidencia de EA totales. Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento de cualquier grado con nivolumab fueron fatiga (34.7 %), prurito (15.5 %), náuseas (15.0 %) y diarrea (13.8 %). Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes de cualquier grado con everolimus fueron fatiga (34.5 %), estomatitis (29.5 %) y anemia (24.4 %). Los EA de grado 3 o 4 más comunes relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron fatiga (2.7 %), anemia (2.0 %), aumento de la alanina aminotransferasa (1.7 %) y aumento de la aspartato aminotransferasa (1.7 %). Los EA de grado 3 o 4 más frecuentes relacionados con el tratamiento con everolimus fueron anemia (8.6 %), hipertrigliceridemia (4.5 %), estomatitis (4.3 %) e hiperglucemia (3.8 %). La discontinuación debido a EA relacionados con el tratamiento se produjo en 39 pacientes (9.6 %) en el grupo de nivolumab y en 50 pacientes (12.6 %) en el grupo de everolimus. No se informaron muertes adicionales relacionadas con el tratamiento desde el análisis interino en ninguno de los brazos (ninguna en el brazo de nivolumab y 2 en el brazo de everolimus).

A lo largo del estudio, se produjeron EA seleccionados de cualquier grado relacionados con el tratamiento entre los pacientes del grupo de nivolumab de la siguiente manera: piel, 27.8 % (grado 3 o 4, 1.2 %); gastrointestinal, 14.0 % (grado 3 o 4, 2.2 %); endocrino, 11.1 % (grado 3 o 4, 1.0 %); hepático, 11.3 % (grado 3 o 4, 3.0 %); renal, 6.9 % (grado 3 o 4, 1.0 %); y pulmonar, 5.2 % (grado 3 o 4, 1.5 %). En el grupo de nivolumab, 47 de los 406 pacientes tratados (11.6 %) requirieron  $\geq 40$  mg de prednisona por día (o equivalente) durante una mediana de duración de 3.14 semanas para el tratamiento de EA seleccionados relacionados con el tratamiento.

No se encontró información adicional actualizada de seguridad en la página web ClinicalTrials.gov.

### **Calidad de vida**

El cambio medio desde el valor inicial (definido como un cambio medio en la puntuación FKSI-DRS  $\geq 2$ ) mejoró en las semanas 56, 68, 104, 112, 116, 124, 144, 164 y 176 para los pacientes del grupo de nivolumab, y se mantuvo igual o se deterioró para los pacientes en el grupo de everolimus. Es importante mencionar que el análisis descriptivo incluyó los puntos temporales para los que se dispuso de datos para 10 o más pacientes aleatorizados con una evaluación de FKSI-DRS inicial más una o más evaluaciones posteriores. No se reporta la tasa de pérdida de datos en cada punto temporal, sin embargo, en la publicación del análisis interino se observa una importante pérdida de datos (mayor del 10 % de los pacientes aleatorizados) en la línea de base y a lo largo del estudio. Por ejemplo, en la línea de base, solo se dispuso de datos de calidad de vida para el 89 % [361/406] y el 86 % [343/397] de los pacientes tratados con nivolumab y everolimus, respectivamente, mientras que en la semana 104, solo para el 5 % [20/406] y el 2 % [9/397], respectivamente.

### **Análisis crítico**

El estudio CheckMate 025 tiene la limitación de no responder de manera directa a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Esto debido a que el comparador del estudio fue everolimus y no la mejor terapia de soporte. Sin embargo, este estudio representa la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con CCRm de células claras que ha progresado a terapia previa con TKI. Los resultados se consideran extrapolables a la población objetivo, esto es, pacientes que han progresado a primera línea de tratamiento con TKI, ya que la mayoría de pacientes había recibido una sola terapia previa (72 %).

En cuanto a la calidad de la evidencia de CheckMate 025, la principal limitación se asoció con su diseño de etiqueta abierta, lo que permite que tanto los pacientes como los investigadores tengan conocimiento del medicamento asignado. Este tipo de diseño aumenta el riesgo de sobreestimación de resultados a favor del fármaco, especialmente cuando se utilizan desenlaces subjetivos, como la SLP, la calidad de vida y los EA (Wood et al. 2008). De manera adicional, el riesgo de sesgo incrementó para el desenlace de calidad de vida dado que los resultados estuvieron sujetos a una importante pérdida de información (mayor del 10 % de los pacientes aleatorizados), tanto en la línea de base como a lo largo del seguimiento. Otra importante fuente de sesgo fue el patrocinio del fabricante, lo que aumenta el riesgo de reportar resultados favorables para el fármaco bajo estudio (Lundh et al. 2017)

Sobre el desenlace SLP, es importante mencionar que, si bien en el análisis final de CheckMate 0.25 este se prolongó en los pacientes tratados con nivolumab respecto a los tratados con everolimus, los análisis estadísticos realizados utilizando la metodología de Kaplan-Meier se consideran inválidos, dado a que el efecto del tratamiento no fue consistente durante todo el estudio (supuesto de riesgos proporcionales), un supuesto que debe de cumplirse para poder interpretar y reportar un HR (Deo, Deo, and Sundaram 2021; Uno et al. 2014). Específicamente, en la gráfica de SLP se puede observar que las curvas de sobrevida para ambos fármacos del estudio se superponen al inicio de estudio, hasta aproximadamente el mes 8, tiempo después del cual se observó una separación de las curvas de sobrevida, a favor de nivolumab. Con ello, se desestiman los resultados reportados para la SLP en el análisis final del estudio CheckMate 025 y se concluye que la SLP no representa un desenlace subrogado válido de la SG en el contexto de este ensayo clínico. De manera adicional cabe mencionar que la evidencia disponible hasta la fecha actual no apoya la noción de que la SLP sea un subrogado que predice confiablemente la SG en estudios de inhibidores de PD-1 en el CCR (Abdel-Rahman 2018; IETSI-EsSalud 2017).

## V. DISCUSIÓN

El documento tuvo como objetivo actualizar el 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” (IETSI - EsSalud 2017b), publicado en mayo de 2017. La población objetivo fueron los pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado a terapia de primera línea con un TKI. El comparador de interés fue la mejor terapia de soporte y los desenlaces de interés fueron la SG, la SLP, la calidad de vida y los EA. En esta evaluación, la mejor terapia de soporte correspondió a los cuidados paliativos en los pacientes oncológicos, por lo que, en un contexto de ensayo clínico, el uso del placebo como comparador se consideró apropiado.

A modo de antecedente, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se encontró que la principal evidencia sobre el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con TKI provenía de un análisis interino del estudio CheckMate 025, un ECA de fase 3, de etiqueta abierta (IETSI - EsSalud 2017b). Es importante mencionar que, en el estudio CheckMate 025, el comparador fue everolimus y no la mejor terapia de soporte o el placebo, por lo que el estudio aportó evidencia indirecta para los propósitos de la evaluación. En cuanto a everolimus, cabe mencionar que la evidencia previa de un ECA de fase 3, doble ciego, esto es, el estudio RECORD-1, había mostrado que este no era diferente al placebo en cuanto a SG en una población con características similares a la del estudio CheckMate 025 (Motzer et al. 2010; Motzer et al. 2008). Además, si bien se observó una mayor tasa de discontinuación debido a EA y muertes 28 días después de la última dosis en el grupo tratado con everolimus frente a placebo (10 % [28/269] vs 4 % [5/135], y 5 % [14/269] vs 4 % [6/135], respectivamente) (no se reportaron las tasas generales de EA serios y EA de grado 3 o 4), no se evidenció diferencias estadísticamente significativas con respecto a la calidad de vida para everolimus, en comparación con placebo, cuando se evaluó con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y FKSI-DRS (aunque existe incertidumbre en la medición de este desenlace ya que no se brinda información sobre la pérdida de datos) (Motzer et al. 2008). En ese sentido, aunque basado en una alta incertidumbre, se valoró que, de encontrarse un beneficio adicional con nivolumab versus everolimus en el análisis final de CheckMate 025, en términos de SG, este sería similar al esperado con nivolumab versus la mejor terapia de soporte o el placebo.

Con respecto a la evidencia identificada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, tal como se mencionó

previamente, esta se basó en los resultados de un análisis interino de SG del estudio CheckMate 025, con un seguimiento mínimo de 14 meses, cuando se habían producido el 70 % de las muertes requeridas para el análisis final (esto es, 398 de las 569 muertes estimadas) (Motzer et al. 2015). Los resultados mostraron ausencia de una diferencia estadísticamente significativa en la SLP entre nivolumab y everolimus (HR 0.88; IC 95 %, 0.75 a 1.03;  $p = 0.11$ ), una diferencia estadísticamente significativa a favor de nivolumab en la SG (HR 0.73, IC del 98.5 %, 0.57 a 0.93;  $p = 0.002$ , se cumplió con el criterio pre-especificado de superioridad), una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con nivolumab y un empeoramiento en la calidad de vida de aquellos tratados con everolimus (Cella et al. 2016), y una menor proporción de EA de grado 3 o 4, discontinuación debido a EA y muertes asociadas al medicamento con nivolumab versus everolimus (19 % [76/406] vs 37 % [145/397], 8 % [31/406] vs 13 % [52/397], y ninguna vs dos, respectivamente).

Teniendo en cuenta que los análisis interinos reducen la certeza de las estimaciones reportadas, más aún cuando se observan efectos modestos con valores del IC 95 % cercanos a la unidad, tal como se observó en el resultado de SG del análisis interino de CheckMate 025, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 no se encontraron argumentos técnicos suficientes para aprobar el uso de nivolumab en la población objetivo. En ese sentido, las recomendaciones del dictamen en mención incluyeron la publicación de los resultados finales de SG de CheckMate 025 o de otros estudios que permitieran esclarecer la incertidumbre del beneficio de nivolumab frente a la mejor terapia de soporte o el placebo en la población objetivo.

Como parte de la metodología de la presente actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. La búsqueda se limitó a estudios publicados a partir de enero de 2017, considerando que la evidencia previa a esta fecha se incluyó y evaluó en el dictamen en mención. La búsqueda de literatura permitió identificar siete publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: cuatro GPC realizadas por la NCCN (NCCN 2021), la EAU (Ljungberg et al. 2021), la ESMO (B. Escudier et al. 2019) y la SEOM (Lázaro et al. 2020), dos ETS elaboradas por la SMC (SMC 2017) y Edwards et al. (Edwards et al. 2018) (financiada por el NIHR del gobierno de Reino Unido), y los resultados finales del estudio CheckMate 025 (Motzer et al. 2020).

En cuanto a las GPC, todas recomendaron el uso de nivolumab en pacientes con CCRm de células claras previamente tratados con terapia antiangiogénica. Todas las sociedades apoyaron sus recomendaciones en la evidencia del estudio CheckMate 025. Al respecto,

todas indicaron que CheckMate 025 mostró un beneficio clínico con nivolumab versus everolimus en términos de una prolongación en la SG. También se describió una mejor calidad de vida y un mejor perfil de seguridad con nivolumab. De todas las GPC, solo la guía de la EAU consideró los resultados finales del estudio CheckMate 025 dentro de la evidencia (Motzer et al. 2020), mientras que el resto respaldó sus recomendaciones en los resultados del análisis interino de CheckMate 025 (Motzer et al. 2015). El hecho de basar las recomendaciones en los datos preliminares de CheckMate 025 no se consideró una limitación ya que los resultados del análisis interino fueron consistentes con los resultados del análisis final.

Las ETS incluidas en el presente dictamen evaluaron el uso de nivolumab en pacientes con CCRm previamente tratados con terapia antiangiogénica. Ambas basaron sus conclusiones o recomendaciones en la evidencia de CheckMate 025 (análisis interino) (Motzer et al. 2015). En el caso de la ETS de Edwards et al., esta realizó comparaciones indirectas que permitieron comparar la efectividad y costo-efectividad de nivolumab versus la mejor terapia de soporte en la población objetivo. Por el contrario, la ETS del SMC, evaluó el uso de nivolumab versus everolimus, por ser este el comparador de relevancia para el contexto sanitario de Escocia. La principal limitación de la RS con metaanálisis de Edward et al. es que basó sus resultados en los datos preliminares de SG de CheckMate 025, lo que, según lo descrito por los autores, aumenta la incertidumbre en las estimaciones del efecto relativo de nivolumab en la SG. De hecho, en esta evaluación se reportó que nivolumab, en comparación con la mejor terapia de soporte, se asociaba a una reducción del 62 % en el riesgo de muerte (HR=0.38), pero no se alcanzó la significancia estadística (ICr, 0.16 a 1.23). Por su parte, el SMC optó por recomendar el uso de nivolumab basado en un beneficio clínico agregado en comparación con everolimus, en términos de desenlaces importantes para el paciente, como la SG, junto con un mejor perfil de seguridad. Entre los factores que influenciaron la recomendación de uso de nivolumab por el SMC se destacan su contexto de fármaco huérfano y opción de tratamiento al final de la vida, lo que hace que el SMC acepte umbrales más altos de costo-efectividad. Aún con ello, el SMC condicionó la aprobación de nivolumab a un descuento en el precio del fármaco.

Si bien las conclusiones y/o recomendaciones expuestas en las ETS de Edwards et al. y el SMC tienen la limitación de basarse en datos preliminares de SG de CheckMate 025, se reitera que, dado que estos datos fueron consistentes con los datos finales de SG, aportan información de relevancia con respecto a la toma de decisión sobre el financiamiento de nivolumab en otros sistemas de salud diferentes al de EsSalud. En este caso, en el contexto de Reino Unido. Se destaca que ambas evaluaciones concluyen que nivolumab es efectivo para el tratamiento de pacientes con CCRm previamente tratados con terapia antiangiogénica, y que su efectividad se demostró en términos de SG, una medida directa de beneficio clínico a largo plazo. Si bien, la recomendación de financiamiento del SMC no

es extrapolable al contexto de EsSalud, por tratarse de diferentes contextos sanitarios, regulatorios y económicos (lo que incluye una aprobación condicionada a un descuento en el precio del medicamento), hay ciertos factores que también son considerados por el IETSI en el momento de la toma de decisión, incluyendo la necesidad de opciones terapéuticas que prolonguen la SG y/o mejoren la calidad de vida en la condición de interés y en comparación con las opciones de tratamiento disponibles. En el caso de EsSalud, no hay alternativas terapéuticas específicas para la condición clínica bajo evaluación, por lo que existe un vacío terapéutico y una necesidad insatisfecha de tratamientos efectivos para una enfermedad que reduce la esperanza de vida de los pacientes. Con ello, el nivolumab se presenta como una alternativa de tratamiento con una relación riesgo-beneficio aparentemente favorable.

El estudio CheckMate 025 es un ECA de fase 3, etiqueta abierta y multicéntrico que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de nivolumab versus everolimus (1:1) en pacientes que tenían CCR avanzado o metastásico de células claras, y habían sido tratados previamente con una o dos líneas de terapia antiangiogénica (n = 821, 410 en brazo de nivolumab y 411 en brazo de everolimus). El desenlace principal del estudio fue la SG. En el estudio, el 72 % de los pacientes había recibido solo un TKI, siendo sunitinib el TKI más frecuente (59 %). Los resultados finales de CheckMate 025, con un seguimiento mínimo de 64 meses, mostraron una prolongación de la SG de 6 meses con nivolumab versus everolimus (mediana de SG para nivolumab = 25.8 meses [IC 95 %, 22.2 a 29.8] vs mediana de SG para everolimus = 19.7 meses [IC 95 %, 17.6 a 22.1]), con una reducción del riesgo de muerte de 27 % (HR, 0.73; IC 95 %, 0.62 a 0.85; p <0.0001). Además, se reportó una mayor SLP, una menor tasa de EA de grado 3 o 4, discontinuación debido a EA y muertes relacionadas con el tratamiento, y una mejor calidad de vida con nivolumab en comparación con everolimus.

En cuanto a la calidad del cuerpo de la evidencia, es importante mencionar que, si bien el estudio CheckMate 025 es un ECA y, por ende, proporcionaría la evidencia de más alta calidad, la confianza en la estimación del efecto para fines de la presente evaluación podría verse afectada por otros aspectos, que se discuten a continuación.

- a) Limitaciones en el diseño y la conducción del estudio que los lleven a un alto riesgo de sesgo. En los análisis de eficacia y seguridad de CheckMate 025 (excluye calidad de vida) no se identificaron desbalances en las características basales de los pacientes entre ambos grupos ni pérdidas de información significativas que pudieran introducir confusores en los análisis realizados y por lo tanto sesgar los resultados reportados (sesgo de selección). Sin embargo, el análisis de calidad de vida presentó un alto riesgo de sesgo de selección debido a que hubo una importante pérdida de datos (mayor del 10 % de los pacientes aleatorizados). Por ejemplo, en

la línea de base, solo se dispuso de datos de calidad de vida para el 89 % y el 86 % de los pacientes tratados con nivolumab y everolimus, respectivamente, mientras que en la semana 104, solo para el 5 % y el 2 %, respectivamente. Otra limitación en CheckMate se asoció con su diseño de etiqueta abierta, lo que permite que tanto los pacientes como los investigadores tengan conocimiento del medicamento asignado. Este tipo de diseño aumenta el riesgo de sobreestimación de resultados a favor del fármaco, especialmente cuando se utilizan desenlaces subjetivos, como la SLP, la calidad de vida y los EA (Wood et al. 2008). Además, con respecto al desenlace SLP, los análisis estadísticos se consideraron inválidos porque no se cumplió con el supuesto de riesgos proporcionales (Deo, Deo, and Sundaram 2021; Uno et al. 2014), es decir, el efecto del tratamiento no fue consistente durante todo el estudio, lo que desestima el resultado final reportado por los autores. Además, cabe mencionar que la SLP no es un desenlace subrogado válido que haya demostrado predecir confiablemente un efecto en la SG en estudios de inhibidores de PD-1 para el CCR (Abdel-Rahman 2018; IETSI-EsSalud 2017). Finalmente, el hecho de que el estudio haya sido financiado por Bristol-Myers Squibb, la compañía farmacéutica que produce nivolumab, aumenta el riesgo de reporte de resultados que favorecen el fármaco bajo evaluación (Lundh et al. 2017).

- b) El estudio proporciona evidencia indirecta. Como se mencionó previamente, el estudio CheckMate 025 proporciona evidencia indirecta para los propósitos de la presente evaluación. Esto debido a que el comparador del estudio fue everolimus y no la mejor terapia de soporte o el placebo. Además, no todos los participantes habían progresado a un TKI, pero sí la mayoría de ellos. Sin embargo, tal como se mencionó en el Dictamen Preliminar N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, los resultados finales de CheckMate 025 constituyen la mejor evidencia científica disponible que permite respaldar o no el uso de nivolumab en el tratamiento de pacientes con CCRm de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con TKI. Esto, considerando que tanto everolimus como el placebo han mostrado tener un efecto similar sobre la SG en una población similar a la del estudio CheckMate 025 (RECORD-1, ECA fase 3, doble ciego) y que, por lo tanto, cualquier efecto de nivolumab con respecto a everolimus sobre la SG sería indirectamente beneficioso con respecto al placebo o la mejor terapia de soporte. Si bien en RECORD-1, se observaron importantes toxicidades asociadas con el uso de everolimus, aparentemente no hubo diferencias significativas en la calidad de vida entre everolimus en comparación con el placebo. Con ello, es posible, aunque con una alta incertidumbre, utilizar los resultados del estudio CheckMate 025 para estimar indirectamente los beneficios que aportaría nivolumab a la población objetivo en relación con el placebo o la mejor terapia de soporte.

A pesar de las limitaciones antes descritas, los resultados finales de SG de CheckMate 025 fueron consistentes con los del análisis interino previamente descrito, observándose una ganancia de 6 meses en la SG de los pacientes tratados con nivolumab. En cuanto a la relevancia clínica de los resultados, el equipo técnico del IETSI consideró que una prolongación de 6 meses en la SG es de valor para los pacientes con CCRm de células claras que progresan a un TKI, cuya esperanza de vida es de aproximadamente 14 meses (con mejor terapia de soporte) (Motzer et al. 2010). Dado que la SG es un desenlace objetivo, el riesgo de verse afectado por sesgos inherentes al diseño de etiqueta abierta del estudio se ve reducido.

Los resultados finales de CheckMate 025, con 5 años de seguimiento, informan una relación riesgo-beneficio favorable con nivolumab, en términos de desenlaces finales de relevancia para los pacientes con CCRm como la SG, la calidad de vida y los eventos adversos. Cabe señalar que el CCRm previamente tratado con terapia antiangiogénica es enfermedad con pronóstico desfavorable, que amenaza la vida de los pacientes que la padecen. Además, los pacientes que padecen esta enfermedad presentan una calidad de vida deteriorada, con importantes síntomas como dolor, letargo, pérdida de peso, anemia y angustia psicológica. En este contexto existe una necesidad de tratamientos efectivos, con perfiles de seguridad aceptables y que mejoren o no empeoren la calidad de vida de los pacientes. Las opciones terapéuticas disponibles para esta condición de clínica son limitadas y, en EsSalud, no se disponen de alternativas terapéuticas específicas para esta condición, por lo que los pacientes son tratados únicamente con la mejor terapia de soporte. Con ello, el nivolumab se presenta como una alternativa de tratamiento con beneficio clínico en términos de desenlaces importantes para el paciente, como la SG. Además, el nivolumab presenta un perfil de seguridad manejable y no deteriora la calidad de vida de los pacientes.

Así, considerando el beneficio clínico con nivolumab observado en los resultados finales de CheckMate 025, en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la SG, junto con un perfil de seguridad manejable, la experiencia de uso de este medicamento en la institución, y el contexto de vacío terapéutico para una condición clínica que amenaza la vida de los pacientes, el IETSI encuentra suficientes argumentos técnicos para aprobar el uso de nivolumab en pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado a primera línea de tratamiento con TKI.

## VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente documento fue actualizar el 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 a tirosina quinasa”, publicado en mayo de 2017.
- Todas las GPC internacionales identificadas en la presente evaluación recomendaron el uso de nivolumab en pacientes con CCRm de células claras previamente tratados con terapia antiangiogénica. Estas recomendaciones estuvieron basadas principalmente en los resultados del análisis interino del ECA CheckMate 025; que mostraron una ganancia en la SG y un mejor perfil de seguridad en comparación con otras alternativas terapéuticas autorizadas comercialmente para la condición clínica de interés.
- Las ETS revisadas en esta evaluación concluyeron que nivolumab, en comparación con la mejor terapia de soporte o placebo, es un tratamiento eficaz y proporciona un beneficio clínico en pacientes con CCRm previamente tratados con terapia antiangiogénica, en términos de desenlaces finales de relevancia para el paciente, como la SG, la calidad de vida y los EA. Las ETS también se basaron en los resultados del análisis interino del ECA CheckMate 025.
- Los resultados finales de SG de CheckMate 025 fueron consistentes con los del análisis interino publicado previamente; observándose una ganancia de 6 meses en la SG de los pacientes tratados con nivolumab con respecto a aquellos tratados con everolimus. El equipo técnico del IETSI consideró que una prolongación de 6 meses en la SG es de valor para los pacientes con CCRm de células claras que progresan a un TKI, cuya esperanza de vida es de aproximadamente 14 meses (con mejor terapia de soporte).
- El estudio CheckMate 025 reportó una menor tasa de EA de grado 3 o 4, discontinuación debido a EA y muertes relacionadas con el tratamiento, y una mejor calidad de vida con nivolumab en comparación con everolimus.
- Así, considerando el beneficio clínico con nivolumab observado en los resultados finales de CheckMate 025, en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la SG, el perfil de seguridad manejable del medicamento, la experiencia de uso de nivolumab en la institución, y el contexto de vacío terapéutico para una condición clínica que amenaza la vida de los pacientes, el IETSI encuentra

suficientes argumentos técnicos para aprobar el uso de nivolumab en pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado a primera línea de tratamiento con TKI.

- Por lo antes expuesto, el IETSI aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con TKI, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con nivolumab y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Rahman, Omar. 2018. "Surrogate End Points for Overall Survival in Trials of PD-(L)1 Inhibitors for Urinary Cancers: A Systematic Review." *Immunotherapy* 10 (2): 139–48. doi:10.2217/imt-2017-0115.
- Amzal, Billy, Shuai Fu, Jie Meng, Johanna Lister, and Helene Karcher. 2017. "Cabozantinib versus Everolimus, Nivolumab, Axitinib, Sorafenib and Best Supportive Care: A Network Meta-Analysis of Progression-Free Survival and Overall Survival in Second Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma." *PLoS ONE* 12 (9): 1–24. doi:10.1371/journal.pone.0184423.
- Atkins, Michael B, Ziad Bakouny, and Toni K Choueiri. 2021. "Epidemiology, Pathology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma." Edited by Jerome P Richie and Sonali Shah. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. www.uptodate.com.
- Cancer Research UK. 2019. "Kidney Cancer Survival Statistics." <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/kidney-cancer/survival#heading-Three>.
- 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.
- Deo, Salil Vasudeo, Vaishali Deo, and Varun Sundaram. 2021. "Survival Analysis—part 2: Cox Proportional Hazards Model." *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 37 (2). *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*: 229–33. doi:10.1007/s12055-020-01108-7.
- DIGEMID - MINSA. 2021. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed June 21. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- Edwards, Steve J., Victoria Wakefield, Peter Cain, Charlotta Karner, Kayleigh Kew, Mariana Bacelar, Natalie Masento, and Fatima Salih. 2018. "Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Nivolumab, Sunitinib and Best Supportive Care in Previously Treated Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Economic Evaluation." *Health Technology Assessment* 22 (6). doi:10.3310/hta22060.
- Escudier, B., C. Porta, M. Schmidinger, N. Rioux-Leclercq, A. Bex, V. Khoo, V. Grünwald, S. Gillissen, and A. Horwich. 2019. "Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 30 (5): 706–20. doi:10.1093/annonc/mdz056.
- Escudier, Bernard, Robert J. Motzer, Padmanee Sharma, John Wagstaff, Elizabeth R. Plimack, Hans J. Hammers, Frede Donskov, et al. 2017. "Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025." *European Urology* 72 (3). *European Association of Urology*: 368–76. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.037.
- Escudier, Bernard, Padmanee Sharma, David F. McDermott, Saby George, Hans J. Hammers, Sandhya Srinivas, Scott S. Tykodi, et al. 2017. "CheckMate 025 Randomized Phase 3

- Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma.” *European Urology* 72 (6). European Association of Urology: 962–71. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.010.
- European Medicines Agency. 2021. “Find Medicines.” Accessed June 25. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- Heo, Ji Haeng, Chanhun Park, Somraj Ghosh, Sun Kyeong Park, Marko Zivkovic, and Karen L. Rascati. 2021. “A Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety of First-Line and Second-Line Therapies for the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma.” *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 46 (1): 35–49. doi:10.1111/jcpt.13282.
- IETSI-EsSalud. 2017. “Dictamen Metodológico N° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Validez de Sobrevida Libre de Progresión Como Desenlace Subrogado de La Sobrevida Global o Calidad de Vida En Pacientes Con Carcinoma de Células Renales Metastásico.” Lima, Perú. <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT-MET-007-SDEPFYOTS-2017.pdf>.
- 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 IETSI-2015*. Lima, Peru.
- IETSI - EsSalud. 2017a. “Eficacia y Seguridad de Everolimus Para El Tratamiento de Pacientes Adultos Con Cáncer Renal Metastásico de Células Claras Que Han Progresado Al Tratamiento de Primera Línea Con Inhibidores de La Tirosina Quinasa.” *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004—SDEPFyOTS-DETS IETSI-2017*. Lima, Peru.
- IETSI - EsSalud. 2017b. “Eficacia y Seguridad de Nivolumab Para El Tratamiento de Pacientes Adultos Con Cáncer Renal Metastásico de Células Claras Que Han Progresado Al Tratamiento de Primera Línea Con Inhibidor de la Tirosina Quinasa.” *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017*. <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/>.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020. “Global Burden of Disease. Data Visualizations.” *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.
- Lázaro, M., B. P. Valderrama, C. Suárez, G. de-Velasco, C. Beato, I. Chirivella, A. González-del-Alba, N. Laínez, M. J. Méndez-Vidal, and J. A. Arranz. 2020. “SEOM Clinical Guideline for Treatment of Kidney Cancer (2019).” *Clinical and Translational Oncology* 22 (2): 256–69. doi:10.1007/s12094-019-02285-7.
- Ljungberg, B., L. Albiges, J. Bedke, A. Bex, U. Capitanio, R.H. Giles, M. Hora, et al. 2021. “EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma.” *European Association of Urology*, 1–84. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2021.pdf>.
- 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](http://www.cochranelibrary.com).

- Motzer, Robert J., Bernard Escudier, Saby George, Hans J. Hammers, Sandhya Srinivas, Scott S. Tykodi, Jeffrey A. Sosman, et al. 2020. "Nivolumab versus Everolimus in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: Updated Results with Long-Term Follow-up of the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 025 Trial." *Cancer* 126 (18): 4156–67. doi:10.1002/cncr.33033.
- 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., Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stéphane Oudard, Sylvie Negrier, et al. 2009. "Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared with Interferon Alfa in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma." *Journal of Clinical Oncology* 27 (22): 3584–90. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293.
- Motzer, Robert J., Bernard Escudier, David F McDermott, Saby George, Hans J Hammers, Sandhya Srinivas, Scott S Tykodi, et al. 2015. "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma." *The New England Journal of Medicine* 373: 1803–13. doi:10.1056/NEJMoa1510665.
- Motzer, Robert J, Bernard Escudier, Stéphane Oudard, Thomas E Hutson, Camillo Porta, Sergio Bracarda, Viktor Grünwald, John A Thompson, and Institut Gustave Roussy. 2008. "Efficacy of Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Double-Blind, Randomised , Placebo-Controlled Phase III Trial." *Lancet* 372: 449–56. doi:10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
- NCCN. 2021. "NCCN Guidelines. Kidney Cancer. Version 1.2022 - July 1, 2021." [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).
- Plimack, Elizabeth, Robert Motzer, Bernard Escudier, Padmanee Sharma, David McDermott, Saby George, Hans Hammers, et al. 2016. *Two-Year Efficacy and Safety Update from the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab versus Everolimus in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC). Poster #83. National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference Liverpool, England.*
- Shah, Ruchitbhai, Marc Botteman, Caitlyn T. Solem, Linlin Luo, Justin Doan, David Cella, and Robert J. Motzer. 2019. "A Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST) Analysis of Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC)." *Clinical Genitourinary Cancer* 17 (5). Elsevier Inc.: 356–365.e1. doi:10.1016/j.clgc.2019.05.010.
- Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."
- SMC. 2017. "Nivolumab, 10mg/ML, Concentrate for Solution for Infusion (Opdivo®). SMC No. (1188/16)." <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- U.S. Food and Drug Administration. 2021. "FDA Approved Drug Products." Accessed June 25. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- Uno, Hajime, Brian Claggett, Lu Tian, Eisuke Inoue, Paul Gallo, Toshio Miyata, Deborah Schrag, et al. 2014. "Moving beyond the Hazard Ratio in Quantifying the Between-Group Difference

in Survival Analysis.” *Journal of Clinical Oncology* 32 (22): 2380–85.  
doi:10.1200/JCO.2014.55.2208.

Unverzagt, Susanne, Ines Moldenhauer, Monika Nothacker, Dorothea Roßmeißl, Andreas V. Hadjinicolaou, Frank Peinemann, Francesco Greco, and Barbara Seliger. 2017. “Immunotherapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma (Review).” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (4): 253–62. doi:10.1002/14651858.CD011673.pub2.

Wood, Lesley, Matthias Egger, Lise Lotte Gluud, Kenneth F. Schulz, Peter Jüni, Douglas G. Altman, Christian Gluud, Richard M. Martin, Anthony J G Wood, and Jonathan A C Sterne. 2008. “Empirical Evidence of Bias in Treatment Effect Estimates in Controlled Trials with Different Interventions and Outcomes: Meta-Epidemiological Study.” *BMJ* 336 (7644): 601–5. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.

## IX. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir nivolumab debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico\* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente con carcinoma de células renales metastásico de células claras que ha progresado a primera línea de tratamiento con inhibidor de la tirosina quinasa.
<b>Grupo etario</b>	18 años o mayor
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	6 meses.
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†</b>	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico confirmado por anatomía patológica de carcinoma de células renales metastásico, tipo histológico células claras.</li> <li>2. Progresión** a primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica con inhibidor de la tirosina quinasa.</li> <li>3. Puntuación del estado funcional ECOG 0-1.</li> <li>4. No presentar metástasis al sistema nervioso central.</li> </ol> - No haber recibido tratamiento previo con inhibidores de PD-1 o inhibidores de mTOR.
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento con el Anexo N° 07</b>	Informe a ser enviado cada 6 meses, adjuntando la siguiente información clínica: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reporte de seguimiento clínico mensual, incluyendo estado funcional según ECOG.</li> <li>2. Reporte de monitoreo de función tiroidea, insuficiencia adrenal, hipofisitis, hiperglucemia, según corresponda.</li> <li>3. Reporte de seguimiento tomográfico cada 3 meses o ante sospecha de progresión de la enfermedad.</li> <li>4. Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia***, de corresponder.</li> <li>5. Reporte de tratamientos concomitantes.</li> </ol>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento.</b>	1. Progresión de la enfermedad 2. Otros criterios según la etiqueta del producto. Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia***

\* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

\*\* Progresión de la enfermedad según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; es decir, evidencia de nuevas metástasis o aumento del tamaño de las lesiones metastásicas previamente documentadas).

\*\*\*El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia; todo lo señalado se encuentra establecido en la Directiva N° 002- IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/RS\\_002-IETSI-2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/RS_002-IETSI-2019.pdf)

## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 26 de agosto de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Carcinoma, Renal Cell[Mesh] OR Renal-Cell Carcinom*[tiab] OR Renal-Cell Cancer[tiab] OR Renal-Cell Neoplas*[tiab] OR Renal-Cell Tumo*[tiab] OR Renal Carcinoma[tiab] OR Renal Adenocarcinoma[tiab] OR Clear Cell[tiab] OR Grawitz[tiab] OR Collecting-Duct Carcinom*[tiab] OR Collecting-Duct Cancer[tiab] OR Collecting-Duct Tumo*[tiab] OR Collecting-Duct Neoplas*[tiab] OR Hypernephroid Carcinom*[tiab] OR Hypernephroid Cancer[tiab] OR Hypernephroid Neoplas*[tiab] OR Hypernephroid Tumo*[tiab]) AND (Nivolumab[Mesh] OR Opdivo[tiab] OR Nivolumab[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) Filters: from 2017/1/1 - 3000/12/12	120

**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 26 de agosto de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	977
	#2 (Renal-Cell NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	2722
	#3 (Renal-Cell NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	319
	#4 (Renal-Cell NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	0
	#5 (Renal-Cell NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	5
	#6 (Renal NEAR/1 Carcinoma):ti,ab,kw	1112
	#7 (Renal NEAR/1 Adenocarcinoma):ti,ab,kw	11
	#8 (Clear NEAR/1 Cell):ti,ab,kw	946
	#9 Grawitz:ti,ab,kw	0
	#10 (Collecting-Duct NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	7
	#11 (Collecting-Duct NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	0
	#12 (Collecting-Duct NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	4
	#13 (Collecting-Duct NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	0
	#14 (Hypernephroid NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	1
	#15 (Hypernephroid NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	0
	#16 (Hypernephroid NEAR/3 Neoplas*):ti,ab,kw	0
	#17 (Hypernephroid NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	0
	#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3228
	#19 MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	501

	#20	Opdivo:ti,ab,kw	111
	#21	Nivolumab:ti,ab,kw	2007
	#22	#19 OR #20 OR #21	2008
	#23	#18 AND #22 with Publication Year from 2017 to present, with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present, in Trials	250

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 26 de agosto de 2021		
Estrategia	#1	MH Nivolumab OR Opdivo OR Nivolumab [Words] and 2017 OR 2018 OR 2019 OR 2020 OR 2021 [Country, year publication]	17