



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 048-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN COMBINACIÓN CON IPILIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO DE CÉLULAS CLARAS DE PRONÓSTICO INTERMEDIO Y POBRE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI-ESSALUD
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 048-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

FDA	Food and Drug Administration
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
TKI	Inhibidores Tirosina Quinasa
VEGFI	Inhibidor del Factor Receptor De Crecimiento Endotelial Vascular
CTLA-4	Proteína 4 Asociada A Linfocitos T Citotóxicos
mTOR	Inhibidores de Rapamicina
IMDC	<i>International Metastatic Rcc Database Consortium</i>
CCR	Carcinoma De Células Renales
IFN	Interferón
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
GPC	Guía de Práctica Clínica
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
EAU	European Association of Urology
ETS	Evaluaciones De Tecnologías Sanitarias
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
SG	Sobrevida Global
ITT	Intención a tratar
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

HRQoL	Calidad De Vida Asociada Al Estado De Salud
kDa	KiloDalton
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
SLP	Sobrevida Libre De Progresión
HR	Hazard Ratio
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
ORR	Objective response rate
DIGEMID	Dirección General De Medicamentos, Insumos Y Drogas
RS	Revisión Sistemática
PRO	Desenlace Reportado Por El Paciente
FKSI-19	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
EQ-5D-3L	EuroQol Five-Dimensional Three Level
PNUME	Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	12
A.	ANTECEDENTES.....	12
B.	ASPECTOS GENERALES.....	13
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	15
III.	METODOLOGÍA.....	17
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	17
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	17
IV.	RESULTADOS.....	19
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	20
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	23
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	23
ii.	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	27
iii.	ENSAYOS CLINICOS.....	32
V.	DISCUSIÓN.....	41
VI.	CONCLUSIONES.....	44
VII.	RECOMENDACIONES.....	47
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	52

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer renal se encuentra dentro de los 20 primeros tipos de cáncer que causan un mayor número de muertes a nivel mundial; en el Perú, se encuentra en el puesto 28. Según los datos publicados por GLOBOCAN, se estima que en el 2018 el número de casos nuevos de cáncer renal fue de 403 262, siendo mayor en hombres comparado con mujeres. En el Perú, durante el 2015, el cáncer renal causó 553 muertes, entre hombres y mujeres, y durante el 2017 se reportaron 243 casos nuevos de cáncer renal. Uno de los tipos más frecuente de cáncer renal es el carcinoma de células renales (CCR) y dentro de ellos el subtipo histológico más frecuente es el cáncer renal de células claras que representa cerca del 80.0% de los tumores renales malignos en adultos.
- El curso natural de CCR es variable, por lo que se han desarrollado diferentes modelos de pronosis para determinar el riesgo individual del paciente. En los casos de CCR metastásico, puede usarse la escala creada por *The International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). Las categorías de esta escala son: “pronóstico favorable” o “riesgo favorable”, cuando no tienen ninguno de los factores; “pronóstico intermedio” o “riesgo intermedio”, cuando tienen de 1-2 factores, y de “pronóstico pobre” o “riesgo pobre” (*poor-risk* en inglés) cuando tienen 3-6 factores.
- El tratamiento de primera línea para el cáncer renal metastásico de células claras depende de la clasificación del riesgo del paciente. En general el tratamiento de esta enfermedad puede ser con inhibidores de tirosina kinasa (TKIs, por sus siglas en inglés) como sunitinib, el cual actualmente se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), y consecuentemente, disponible en nuestra institución. No obstante, los especialistas locales consideran que nivolumab en combinación con ipilimumab brindaría un beneficio adicional comparado con sunitinib.
- En los últimos años, se han desarrollado terapias con inhibidores de *checkpoint*¹ que actúan sobre la CTLA-4 como ipilimumab, o sobre el receptor de la vía de muerte programada 1 (PD-1), como nivolumab. La combinación de nivolumab con ipilimumab para el tratamiento de CCR avanzado en pacientes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) fue aprobada por la FDA y la EMA en el año 2018, basándose en los resultados obtenidos en el ensayo clínico CheckMate 214 (NCT 02231749).

¹ Puntos de control inmunitarios, reguladores clave del sistema inmunitario.

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo la evaluación de la tecnología sanitaria con respecto a la eficacia y seguridad del uso de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras, de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo.
- La búsqueda de evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se incluyó evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *The Guidelines International Network* (GIN), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *The European Association of Urology* (EAU), *The European Society for Medical Oncology* (ESMO), *The European Medicines Agency* (EMA), *The pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) y *The Scottish Medicines Consortium* (SMC). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal clinicaltrials.gov del *National Institute of Health* (NIH).
- Las tres guías de práctica clínica de ESMO, NCCN y EAU, recomiendan fuertemente² y como terapia de preferencia³, el uso de la terapia combinada de nivolumab con ipilimumab en pacientes con CCR metastásico de células claras de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), y sin tratamiento previo. Por otro lado, sunitinib es fuertemente recomendado para el grupo de riesgo favorable y es recomendado con una menor graduación para los grupos de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre). Las tres GPC basan sus recomendaciones en el único ensayo clínico aleatorizado de fase III que evalúa la terapia de nivolumab en combinación con ipilimumab versus sunitinib, CheckMate 214. Es de notar que parte de los autores de las GPC de ESMO y NCCN han participado en dicho estudio.
- La ETS elaborada por NICE (2019), pCORD (2019) y SMC (2019), basadas en el estudio CheckMate 214, recomiendan el uso de nivolumab en combinación con ipilimumab en la población de la pregunta PICO. Sin embargo, es importante enfatizar que las tres aprobaciones se dieron luego de acuerdos confidenciales con relación a un descuento en el precio del medicamento, realizado con el laboratorio que produce nivolumab e ipilimumab (Bristol-Myers Squibb), ya que, con los

² Evidencia de alta calidad de eficacia con un beneficio clínico sustancial.

³ Intervenciones basadas en superior eficacia, seguridad y evidencia; y accesibilidad.

resultados de sobrevida presentados y al precio oficialmente ofertado, estos no resultaron ser costo-efectivos. Adicionalmente, la ETS de SMC se realizó bajo un proceso de medicamentos usados al final de la vida, que consiste en una evaluación más flexible de la tecnología, donde se le otorga menor peso a la evidencia científica y se considera un umbral de pago distinto al considerado en el proceso convencional de evaluación. Por ello, se debe tener en cuenta que dichas recomendaciones dependen del contexto de cada país, no siendo posible extrapolarlas a nuestro sistema de salud.

- El ensayo clínico CheckMate 214, el cual ha sido utilizado como evidencia central tanto en las GPC identificadas como en las ETS, es un estudio de fase III, aleatorizado, de intervención paralela, etiqueta abierta y multicéntrico (28 países), patrocinado por la compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb, fabricante de nivolumab e ipilimumab. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad del uso de nivolumab más ipilimumab versus sunitinib, en pacientes no tratados previamente, con diagnóstico de CCR metastásico. El estudio inició en octubre del 2014 y su fecha de término fue en septiembre del 2019. Hasta la fecha de elaboración del presente dictamen, se han realizado tres publicaciones de análisis interinos del estudio (Motzer et al. 2019; 2018; Escudier et al. 2017) y una publicación de un desenlace exploratorio (Cella et al. 2019). Cabe mencionar que el estudio presentó tres adendas a su protocolo durante su desarrollo. Las adendas estuvieron relacionadas con la adición de objetivos secundarios (incidencia de AEs), primarios (tasa de respuesta objetiva), estandarización de la dosis de nivolumab (3mg/kg a 240 mg) en la etapa de mantenimiento y la discontinuación del tratamiento luego de dos años. También permitieron que los participantes del grupo de sunitinib recibieran nivolumab con ipilimumab durante una fase denominada de extensión (*crossover*).
- Los desenlaces primarios de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva, sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) en pacientes con riesgo intermedio/pobre (pronóstico intermedio/pobre). En el último análisis interino publicado por Motzer et al., 2019, con una mediana de seguimiento de 32.4 meses y con 64% de los eventos del total calculados, no se alcanzó la mediana de SG en el grupo de nivolumab con ipilimumab (IC95% 35.6-ND) y en sunitinib fue de 26.6 meses (IC95%: 22.1-33.4) (HR0.66, IC95%: 0.54-0.80, $p<0.001$). La sobrevida global a los 30 meses fue de 60% (IC95%: 55.0-64.0) en el grupo de nivolumab más ipilimumab y 47.0% (IC95%: 43.0-52.0) en sunitinib. El comité de monitoreo de los datos generados en el estudio, basados en los resultados de SG del primer análisis interino (SG de 18 meses: 75.0% (IC95%: 70.0-78.0) vs 60.0% (IC95%: 55.0-65.0)

(HR para muerte 0.63, IC99.8%: 0.44-0.89, $p<0.001$)), concluyó que se habría cumplido con el criterio de superioridad. Por esta razón, estos resultados serían considerados el análisis final de la SG del estudio. A continuación, se detallan las limitaciones halladas, que pueden afectar la validez de sus resultados: El diseño de etiqueta abierta pudo aumentar el riesgo de sesgo del estudio. Para estimar la SG emplearon el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, pese a que no se cumple tal supuesto de proporcionalidad de riesgos, porque las curvas de K-M se cruzan alrededor de los 2 primeros meses del estudio.

- Finalmente, estos resultados corresponden a un estudio truncado y según Bassler et al., el efecto estimado en los estudios truncados sobrestima en aproximadamente un 29% los estimados de los estudios no truncados. Así, el equipo técnico de IETSI, calculó que el RR a los 18 y 30 meses fue de 0.63 (IC95%: 0.51- 0.77) y de 0.76 (IC95%: 0.65- 0.88), luego de corregir estos valores para un ECA truncado los RR fueron de 0.88 (IC95%: 0.74- 1.05) y 1.06 (IC95%: 0.94-1.20). El RR a los 18 meses, considerado el análisis final de sobrevida, no se realizó con el número de eventos necesarios calculados para el primer análisis interino y por lo tanto el riesgo de cometer error tipo I y II sería mayor, además, el límite superior de IC del HR calculado está cerca del valor de no diferencia. Finalmente, el RR a los 30 meses no demuestra diferencias significativas entre la terapia de nivolumab más ipilimumab comparada con sunitinib.
- Si bien se reporta el desenlace de sobrevida libre de progresión, tal como se menciona en el Dictamen Metodológico N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 y como lo menciona Johnson et al. (2015), a la fecha no se ha podido probar que este desenlace prediga desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida. En el análisis interino, la mediana de la SLP fue de 8.2 meses (IC95%: 6.9-10.0) en el grupo de nivolumab con ipilimumab y de 8.3 meses (IC95%: 7.0-8.8) con sunitinib (HR 0.77 IC99.1%: 0.65-0.90, $p=0.0014$). La diferencia entre grupos fue significativa, considerando una significancia estadística de $p=0.009$. Sin embargo, los intervalos de confianza de las medianas de SLP de cada grupo se cruzan y el límite superior del IC del HR está cerca al valor de no diferencia. También emplearon el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, pese a que el supuesto de proporcionalidad de riesgo no se cumple en las curvas de K-M de la SLP.

- La incidencia de eventos adversos serios⁴, en todos los participantes tratados (riesgo o pronóstico favorable, intermedio y pobre) fue de 305/546 (55.76%) en el grupo de nivolumab con ipilimumab y de 213/535 (39.81%) en el grupo de sunitinib. El abandono del tratamiento relacionado a efectos adversos se presentó en 119/547 (22.0%) pacientes en el grupo de nivolumab con ipilimumab y 66/535 (12.0%) en el grupo de sunitinib. Adicionalmente, se reportaron 8 muertes asociadas al tratamiento en el primer grupo y 4 muertes en el grupo de sunitinib. Si bien en el análisis de eventos adversos serios se incluyeron todos los niveles de riesgo, hay que tener en cuenta que el 80% del total de pacientes enrolados pertenecían a los niveles de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), por lo que estos resultados responden de manera indirecta a la pregunta PICO.
- La calidad de vida asociada a la enfermedad en pacientes de riesgo intermedio y pobre o pronóstico intermedio y pobre (desenlace exploratorio, según los autores) en el análisis interino publicado por Cella et al., fue evaluado empleando tres pruebas (FKSI-19, FACT-G y EQ-5D-3L). El número de evaluaciones basales fue de 413/425 (97.2%) en el grupo de nivolumab más ipilimumab y de 400/422 (95.0%) en el grupo de sunitinib. Tras 103 semanas de seguimiento se observaron diferencias significativas en el incremento promedio del puntaje de las pruebas entre los grupos de nivolumab con ipilimumab comparado con sunitinib, excepto en la prueba de EQ-5D-3L-VAS. No se observaron diferencias significativas en los dominios relacionados al bienestar familiar y estado emocional del paciente. Todos los resultados de calidad de vida deben ser considerados con cautela, ya que, por el diseño de etiqueta abierta del ensayo clínico, la información colectada tiene un alto riesgo de sesgo, afectando la validez interna de los datos. Adicionalmente, durante el seguimiento la cantidad de participantes en cada grupo disminuyó considerablemente. Otra limitación en el análisis es que no detallan si incluyeron a los pacientes del grupo de sunitinib que cruzaron al grupo de nivolumab con ipilimumab, así como el efecto de las terapias subsecuentes en los resultados. Por ello, los resultados de calidad de vida en la población de la pregunta PICO son inciertos.
- En resumen, a la fecha el único ensayo clínico que evalúa la eficacia y seguridad de nivolumab con ipilimumab en comparación con sunitinib es el estudio CheckMate

⁴ Evento adverso que resulta en muerte, pone en riesgo la vida del paciente, requiere o extiende su hospitalización, resulta en una incapacidad continua o significativa, o interfiere con las funciones normales de la vida, o causa una anomalía o defecto congénito. Eventos médicos que no causan la muerte, no ponen en peligro la vida o no requieren hospitalización pueden considerarse eventos adversos serios si ponen al paciente en peligro o requieren intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los resultados anteriores.

214. Así, luego de corregir por la sobreestimación estimada por Bassler, se observó que no había diferencias en desenlaces de relevancia clínica como la sobrevida global. Asimismo, los resultados de calidad de vida no permiten concluir mejores desenlaces para la terapia combinada. Adicionalmente, el reporte de efectos adversos serios fue mayor en el grupo de nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib por lo que no se tendría claro el riesgo-beneficio del uso de la terapia combinada. Así, a la fecha no se tienen argumentos sólidos que permitan sustentar técnicamente una recomendación favorable para el uso de nivolumab más ipilimumab en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de pronóstico intermedio y pobre, y sin tratamiento sistémico previo, más aún cuando se dispone de una alternativa terapéutica en EsSalud, la cual se encuentra recomendada por las principales GPC internacionales.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de la terapia con nivolumab en combinación con ipilimumab para el manejo de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras, de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab e ipilimumab, para el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo. Así, el médico oncólogo Eduardo Paz Cornejo del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Pacientes mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras en estadio IV o metastásico, grupo de riesgo intermedio de acuerdo con la clasificación del International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) ECOG 0-1 de Performance Status y sin tratamiento sistémico previo.
I	Nivolumab/ipilimumab según el siguiente esquema: fase de inducción: nivolumab 3mg/kg asociado a ipilimumab 1mg/kg, cada 03 semanas por 04 dosis y luego fase de mantenimiento: nivolumab 3 mg/kg cada 02 semanas, en tratamiento continuo hasta la progresión de la enfermedad.
C	Sunitinib 50 mg vía oral en esquema de 4 semanas “on” seguido de 2 semanas “off” (4 semanas consecutivas tomando el medicamento seguidas por un período de 2 semanas de descanso para completar un ciclo de 6 semanas) en tratamiento continuo hasta la progresión de la enfermedad.
O	Sobrevida global en comparación con Sunitinib: La tasa de sobrevida global a los 18 meses fue de 75% (95% CI, 70 to 78) versus 60% (95% CI, 55 to 65) (Hazard ratio for death, 0.63; 99.8% CI, 0.44 to 0.89; P<0.001). La mediana de sobrevida global para NIVOLUMAB/IPILIMUMAB no fue alcanzada (95% CI, 28.2 meses a no estimable) y para SUNITINIB fue de 26.0 meses (95% CI, 22.1 a no estimable) Tasa de respuesta objetiva en comparación con sunitinib: 42% (95% CI, 37 a 47) con NIVOLUMAB/IPILIMUMAB versus 27% (95% CI, 22 to 31) con SUNITINIB (P<0.001). Eventos adversos en comparación con sunitinib: La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4, fue de 46% para NIVOLUMAB/IPOLIMUMAB y de 63% para SUNITINIB. Calidad de vida en comparación con sunitinib: para la evaluación de la calidad de vida se utilizó el “Functional Assesment of Cancer Theray-Kidney Symptom Index” (FSKI19), donde se demostró una diferencia significativa a favor del NIVOLUMAB/IPILIMUMAB.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con médico especialista en oncología y representantes del equipo evaluador del IETSI. Estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico de riesgo intermedio y alto*, sin tratamiento sistémico previo.
I	Nivolumab + Ipilimumab
C	Sunitinib
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

*En el presente dictamen se empleará la escala de *The International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) que se basa en la presencia de 6 factores para determinar el riesgo de los pacientes clasificándolos en 3 categorías: “pronóstico favorable” (ningún factor), “pronóstico intermedio” (1-2 factores), y “pronóstico pobre” o “riesgo pobre” (3-6 factores). De esta manera, los pacientes de riesgo alto se encontrarán dentro de la categoría de “pronóstico pobre” o “riesgo pobre” de la escala de IMDC.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer renal se encuentra dentro de los 20 primeros tipos de cáncer que causan más muertes a nivel mundial, y en el Perú, se encuentra en el puesto 28 (Fitzmaurice et al. 2018). Según los datos publicados por GLOBOCAN, en el 2018 el número de casos nuevos de cáncer renal a nivel mundial fue de 403 262, siendo mayor en hombres comparado con mujeres. El cáncer renal fue responsable de 175 098 muertes representando el 1.8% del total de muertes causada por cáncer durante el 2018 (Bray et al. 2018). En el Perú, durante el 2015, el cáncer renal causó 553 muertes, entre hombres y mujeres (WHO 2017) y durante el 2017 se reportaron 243 casos nuevos de cáncer renal (INEN 2019). El carcinoma de células renales (CCR) es el tipo más común de cáncer renal, y dentro de ellos, el subtipo histológico más frecuente es el cáncer renal de células claras que representa cerca del 80.0% de los tumores renales malignos en adultos (Escudier et al. 2019). La tendencia mundial de incidencia de casos de CCR, en los últimos años parece estar alcanzando su estancamiento debido al desarrollo y el uso de técnicas de diagnóstico radiológico no invasivas (ultrasonidos, tomografía computarizada) que permiten la detección temprana de CCRs potencialmente curables (Escudier et al. 2019; EAU 2019).

El curso natural de CCR es variable, por lo que se han desarrollado diferentes modelos de pronosis para determinar el riesgo individual del paciente. En los casos de CCR metastásico, puede usarse la escala creada por la *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC), que emplea los siguientes factores para determinar el riesgo de los pacientes: estado de rendimiento de Karnofsky <80%, nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior normal, tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento <1 año, calcio corregido por encima del límite superior normal, plaquetas mayores del límite superior normal, y neutrófilos por encima del límite superior normal. Las categorías de esta escala son: “pronóstico favorable” también denominada de “riesgo favorable”, cuando el paciente no tiene ninguno de los factores; “pronóstico intermedio” o “riesgo intermedio”, cuando tienen de 1-2 factores, y “pronóstico pobre” o “riesgo pobre” (*poor-risk* en inglés), cuando tienen 3-6 factores (Ko et al. 2015). Es decir, los pacientes con una mayor cantidad de factores (riesgo alto) se encontrarían en la categoría de “pronóstico pobre” o “riesgo pobre”. Aproximadamente el 75% de los pacientes con CCR metastásico tienen riesgo de enfermedad intermedio o pobre y tienen desenlaces más desfavorables (Heng et al. 2009).

El tratamiento de CCR metastásico, inicialmente se limitaba a terapias de citoquinas, como los inhibidores la interleuquina 2 y el interferón-alfa (IFN-alfa). Luego, aparecieron los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs), los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFI) como sunitinib, y los inhibidores de rapamicina (mTOR). En los últimos años, el desarrollo de terapias con inhibidores de *checkpoints* la ha introducido como una opción de tratamiento para el CCR (Wallis et al. 2018). Estas nuevas terapias emplean anticuerpos que inhiben la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) como ipilimumab, o sobre el receptor de muerte programada 1 (PD-1) como nivolumab, que pueden ser usados en combinación o en monoterapias.

Actualmente, el tratamiento de primera línea para el cáncer renal metastásico de células claras depende de la clasificación del riesgo del paciente. En general las terapias para este tipo de enfermedades pueden ser con TKIs, agentes VEGFI e inhibidores *checkpoint*. En el contexto de EsSalud, el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico de células claras es sunitinib, aprobado por IETSI-EsSalud (IETSI-EsSalud 2015) y actualmente incluido en el PNUME. No obstante, los especialistas locales consideran que nivolumab en combinación con ipilimumab podría brindar un beneficio adicional comparado con sunitinib.

En tal sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de nivolumab en combinación con ipilimumab para el manejo de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras, de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Nivolumab (OPDIVO) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana G4 (IgG4) que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Nivolumab es indicado para el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón y CCR avanzado que han recibido un tratamiento previo con anti-angiogénicos (FDA 2014). Ipilimumab (YERVOY) es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a los linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (CTLA-4). Ipilimumab es una inmunoglobulina kappa IgG1 con un peso molecular de aproximadamente 148 kDa, es producida en cultivo de células de mamífero (FDA 2011).

Nivolumab en combinación con Ipilimumab es indicado para el tratamiento de melanoma y de carcinoma de células renales avanzado en pacientes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) debido a que mejora la respuesta antitumoral en estos pacientes (FDA 2011; 2014).

La dosis recomendada de nivolumab combinado con ipilimumab es de 3mg/kg de nivolumab administrado vía intravenosa por 30 minutos, seguido de 1mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa por 30 minutos en el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Luego, deberá administrarse nivolumab como medicamento único bajo el siguiente esquema: 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, por vía intravenosa por 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los efectos adversos más frecuentes causados por la combinación de nivolumab con ipilimumab son: fatiga, erupciones cutáneas, diarrea, dolor muscular, de huesos y articulaciones, urticaria, náusea, tos, infecciones del tracto respiratorio, fiebre y disminución de apetito (FDA 2011; 2014).

Dentro de las advertencias y precauciones para nivolumab figuran la neumonitis inmunomediada con casos fatales, en el esquema de nivolumab con ipilimumab la prevalencia fue de 6%, y la completa recuperación se dio en el 68% de los pacientes. Colitis inmunomediada, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 26%, y la completa recuperación se dio en el 75% de los pacientes. Hepatitis inmunomediada, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 13%, y la completa recuperación se dio en el 75% de los pacientes. Endocrinopatías inmunomediadas: hipofisitis, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 9%, insuficiencia adrenal, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 5%, hipotiroidismo e hipertiroidismo en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab a prevalencia fue de 22% y

8% respectivamente, diabetes mellitus tipo 1, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 1.5%. Disfunción renal y nefritis inmunomediada, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 2.2%. Se dio una completa recuperación en todos los pacientes. Reacciones adversas en piel inmunomediadas, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 22.6%, y la completa recuperación se dio en el 47% de los pacientes. Encefalitis inmunomediada, en el esquema de nivolumab en combinación con ipilimumab la prevalencia fue de 0.2%(FDA 2014).

La combinación de nivolumab con ipilimumab para el tratamiento de CCR avanzado en pacientes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) fue aprobado por la FDA en el año 2018 y por la EMA basándose en los resultados obtenidos en el ensayo clínico CheckMate 214 (NCT 02231749) (FDA 2018; EMA 2018). Nivolumab e Ipilimumab cuentan con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) vigentes hasta el 18 de noviembre del 2020 y el 12 de julio del 2018 (solicitud de prórroga), respectivamente.

Tabla 1. Registro Sanitario de nivolumab e ipilimumab

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Condición de venta
BE01028	Opdivo	Solución inyectable	Bristol-Myers Squibb Perú S.A.	Receta médica
BE00915	Yervoy	SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION	Bristol-Myers Squibb Peru S.A.	Receta médica

El sistema informático SAP R/3-EsSalud reporta un precio unitario mínimo de referencia de un vial de 4 ml de nivolumab (OPDIVO) 10mg/ml a S/ 2,247.120. Para el caso de ipilimumab (YERVOY), el precio mínimo de un vial de 10ml es de S/ 14,220.050 y el máximo es de S/ 17,431.530. El costo de la terapia con nivolumab en combinación con ipilimumab para un paciente de 55 kg por 6 meses sería aproximadamente de S/ 1,699,542.78 por paciente. Por otro lado, el costo unitario de una cápsula de 25 mg de sunitinib es de S/ 232.80, bajo un esquema de 50 mg diario en ciclos de 6 semanas (4 semanas de fármaco y 2 semanas de descanso)⁵, el costo del tratamiento por 6 meses (224 cápsulas) sería de S/ 52,147.2.

⁵ Establecido en el Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°004-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2015.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab comparada con sunitinib para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer renal metastásico de células claras de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo.

La búsqueda de evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Adicionalmente, se incluyó evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *The Guidelines International Network* (GIN), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *The European Association of Urology* (EAU), *The European Society for Medical Oncology* (ESMO), *European Medicines Agency* (EMA), *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) y *Scottish Medicines Consortium* (SMC). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal clinicaltrials.gov del *National Institutes of Health* (NIH).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1-4, Material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 01 de agosto del 2019.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados).

Los documentos incluidos debían responder directa o indirecta a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

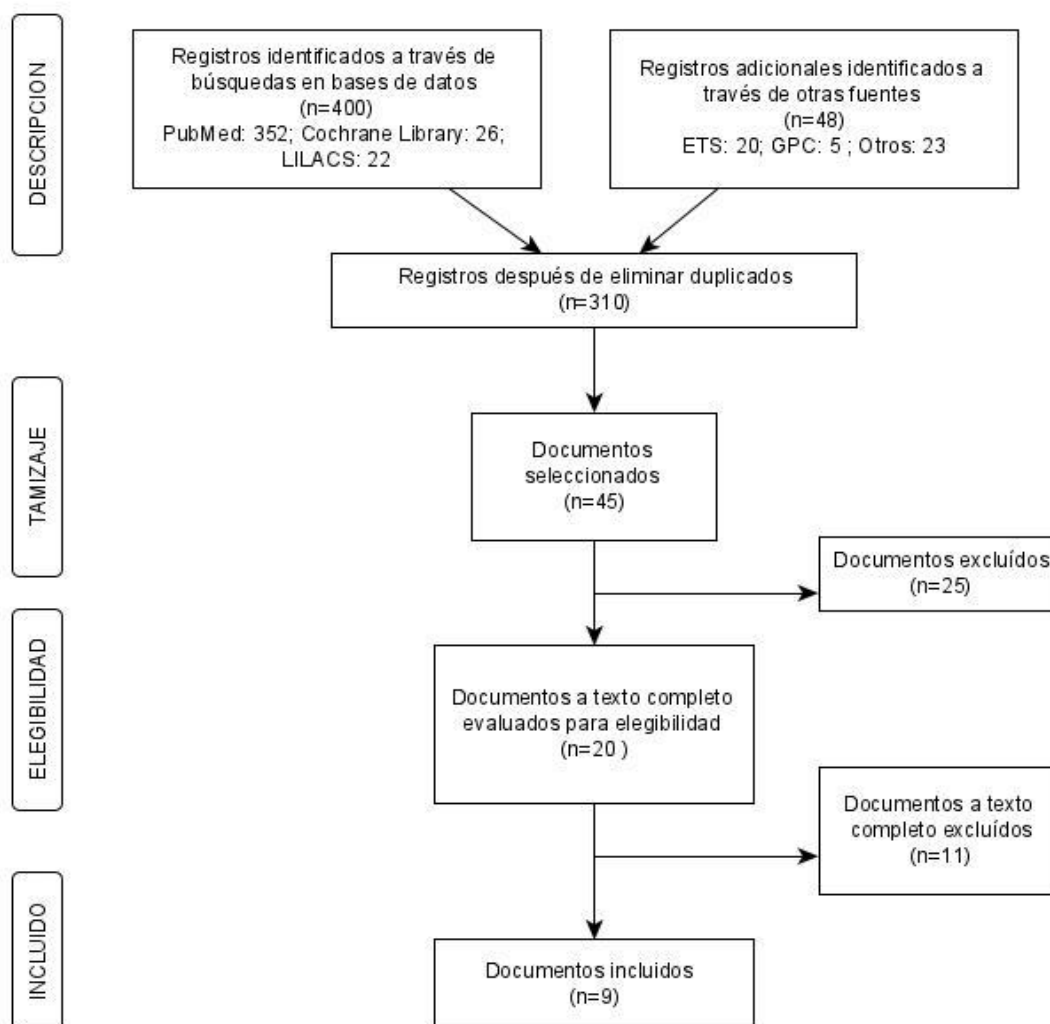
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de los estudios se llevó a cabo evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, también se seleccionaron publicaciones que fueron evaluadas a texto completo.

En la selección de las GPC se priorizaron las guías publicadas en los últimos dos años que incluyeran la graduación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Para el caso de las ETS, se seleccionaron las más actualizadas y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, fueron incluidos siempre que aportaran datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para completar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo la búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de Nivolumab en combinación con Ipilimumab como tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras de pronóstico intermedio-pobre y sin tratamiento sistémico previo. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- European Society for Medical Oncology – Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Escudier et al. 2019).
- National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer, Version 2.2020 – August 5, 2019 (NCCN 2019).
- European Association of Urology – Renal Cell Cancer (RCC) Guidelines 2019 (EAU 2019).

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

Las siguientes GPC no fueron incluidas como parte de la evidencia del presente dictamen por haber guías más actualizadas.

- Belgian Health Care Knowledge Centre – Renal Cancer in Adults; Diagnosis, Treatment and Follow-up (Benahmed et al. 2015).
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México - Guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento del Cáncer Renal en el adulto, evidencias y recomendaciones (Secretaría de Salud 2013).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- NICE – Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma (NICE 2019).

- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) – Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus ipilimumab (Yervoy) for advanced renal cell carcinoma. (pCODR 2018).
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - Nivolumab 10mg/ml concentrate for solution for dilution (Opdivo®) SMC2153. Indication: In combination with ipilimumab for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor risk advanced RCC (SMC 2019).

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

Las siguientes ETS no fueron incluidas como parte de la evidencia del presente dictamen debido a que no evaluaron la tecnología de interés del dictamen.

- NICE – Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma (NICE 2018b).
- NICE– Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma (NICE 2018a).

Revisiones sistemáticas (RS):

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

Las siguientes RS no fueron incluidas como parte de la evidencia del presente dictamen debido a que no generaron resultados específicos para la población de interés del presente dictamen y/o incluyeron resultados de análisis interinos del estudio CheckMate 214 anteriores al del 2019 incluido en el presente dictamen:

- Barroso-Sousa *et al.* 2018 - Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. (Barroso-Sousa *et al.* 2018)
- Wallis *et al.*, 2018 – First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis (Wallis *et al.* 2018).

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Motzer *et al.* 2019 - Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal-cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomized, controlled, phase 3 trial (Motzer et al. 2019).
- Motzer *et al.* 2018 - Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma (Motzer et al. 2018).
- Cella *et al.* 2019 - Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial (Cella et al. 2019).

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

El siguiente ensayo clínico no fue incluido como parte de la evidencia del presente dictamen debido a que no incluye como grupo de comparación a pacientes que reciban sunitinib.

- Hammers *et al.* 2017- Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 study (Hammers et al. 2017)

Los siguientes son análisis interinos del estudio CheckMate 214, estos resultados fueron incluidos en la publicación de Motzer *et al.* 2019.

- Motzer *et al.* 2018 - Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma (Motzer et al. 2018).
- Escudier *et al.* 2017- CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups (Escudier et al. 2017).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

European Society for Medical Oncology – Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Escudier et al. 2019)

La presente GPC tuvo como objetivo emitir recomendaciones basadas en la evidencia actual disponible para el diagnóstico, tratamiento y el seguimiento de los casos de CCR. La elaboración de la guía se realizó de acuerdo con los procedimientos estándar utilizados por ESMO. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación fueron adaptados del *Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*. Para ello, empleó el siguiente sistema de clasificación de la evidencia:

Tabla 2. Sistema graduado por evidencia de ESMO para la guía “*Renal cell carcinoma*”.

I	Evidencia de, por lo menos, un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ECA bien desarrollados sin heterogeneidad.
II	ECA pequeño o grande con sospecha de sesgo (baja calidad metodológica) o metaanálisis de ECA con esas características o de ensayos con heterogeneidad demostrada
III	Estudios de cohorte prospectivos
IV	Estudios de cohorte retrospectivos o caso-control
V	Estudios con grupo control, reporte de casos, opiniones de expertos

La guía menciona que los agentes que regulan el factor receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los inhibidores tirosina quinasa (TKIs) son opciones recomendadas para los pacientes de riesgo favorable e intermedio. Sunitinib es recomendado con un nivel fuerte en pacientes de riesgo favorable (I), en pacientes de riesgo intermedio es generalmente recomendado (I) y en pacientes de “riesgo pobre” o “pronóstico pobre”, es recomendado como opcional (II). Sobre el uso de la combinación de nivolumab con ipilimumab, la guía recomienda con la más alta graduación su uso en el tratamiento de pacientes con CCR de riesgo intermedio y pobre (I) o pronóstico intermedio y pobre, pero no para el grupo de riesgo favorable.

Las recomendaciones brindadas por la GPC de ESMO ayudan a tomar una decisión sobre el mejor tratamiento para la población de interés del presente dictamen (paciente adulto con diagnóstico de cáncer renal metastásico de células claras de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo). Pero, hay que considerar que dichas recomendaciones se basan en un análisis interino del estudio CheckMate 214 publicado en el 2018. Además,

algunos de los autores de la GPC de ESMO han declarado tener conflicto de interés, debido a que recibieron honorarios por conferencias y asesorías de la empresa Bristol-MyersSquibb. El primer autor de la presente guía ha participado en todas las publicaciones científicas del estudio CheckMate 214.

La evaluación del rigor metodológico de la GPC de ESMO se realizó empleando el dominio 3 del instrumento AGREE II (AGREE 2019). Así, en la guía no se menciona el proceso de la búsqueda sistemática de la literatura, tampoco las bases de datos usadas, ni los términos de búsqueda. Únicamente mencionan que se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, y/o revisiones sistemáticas, y usaron las referencias de las publicaciones revisadas para aumentar la cantidad de información. La graduación de las recomendaciones se basa en la calidad de la evidencia y en la significancia/magnitud clínica del beneficio o daño de la nueva terapia. De esta manera, manejan cinco grados de recomendación que van desde fuertemente recomendado hasta nunca recomendado (A-E). El manuscrito de la guía pasó por un proceso de revisión por pares de manera anónima. Finalmente, la GPC de ESMO se actualiza cuando existen reportes importantes que necesitan ser comunicados rápidamente, cuando se necesitan pocas actualizaciones de la GPC publicada o cuando el puntaje de la escala de beneficio clínico de ESMO se ha generado para una nueva terapia o indicación de una terapia existente.

National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer, Version 2.2020 – August 5, 2019(NCCN 2019)

La guía de NCCN es un documento basado en la evidencia disponible para garantizar que todos los pacientes reciban la prevención, diagnóstico, tratamiento y los servicios de soporte más apropiados para conducir a resultados óptimos. La presente guía es elaborada por *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), formada por 28 centros de cáncer de Estados Unidos de América. Las recomendaciones son clasificadas de acuerdo con la evidencia y consenso de los expertos. A continuación, se detallan las categorías:

Tabla 4. Categorías de la evidencia y consenso NCCN

Categoría 1	Basada en evidencia de alto nivel, consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada.
Categoría 2A	Basada en evidencia de bajo nivel, consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada
Categoría 2B	Basada en evidencia de bajo nivel, consenso de NCCN que la intervención es apropiada

Categoría 3	Basada en evidencia de cualquier nivel, desacuerdos mayores de NCCN que la intervención es apropiada
--------------------	--

Entre sus recomendaciones sobre tratamientos de primera línea para pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), menciona como régimen de preferencia la combinación de nivolumab con ipilimumab (categoría 1) y sunitinib figura como otro régimen recomendado (categoría 2A). Para pacientes de “riesgo favorable” o “pronóstico favorable” sunitinib es uno de los regímenes de preferencia (categoría 2A) y nivolumab con ipilimumab es un régimen recomendado (categoría 2A).

Las recomendaciones de NCCN responden la pregunta PICO del presente dictamen, basándose también en el análisis preliminar del estudio CheckMate 214, volumen de evidencia insuficiente. Algunos de los autores de la GPC de NCCN han declarado tener conflicto de interés, debido a que recibieron honorarios por asesorías y/o realizaron el monitoreo de la seguridad de la información para la empresa Bristol-Myers Squibb. El primer autor de la presente guía ha participado en todas las publicaciones del estudio CheckMate 214.

La evaluación del rigor metodológico de la GPC de NCCN se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). De esta manera, NCCN detalla que realizaron la búsqueda de la bibliografía en PubMed empleando los siguientes términos de búsqueda: Renal Cell Carinoma or Kidney Cancer. Se seleccionaron publicaciones en inglés de ensayos clínicos, fase II-IV, guías, ensayos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, y estudios de validación. Sin embargo, no detallan el periodo de tiempo en el que realizaron la búsqueda. Las recomendaciones de NCCN se basaron en el nivel de evidencia clínica, dependiendo de la calidad, cantidad y consistencia de los datos, y en el consenso del panel de expertos de NCCN. Además, la guía estratifica las terapias en niveles de preferencia, que reflejan las preferencias de los expertos: intervenciones de preferencia (basadas en superior eficacia, evidencia y cuando se requiera de la asequibilidad), otras intervenciones recomendadas (intervenciones que son menos eficaces, más tóxicas o se basan en información inmadura o son significativamente menos asequibles) e intervenciones útiles en ciertas circunstancias (intervenciones que pueden ser usadas en poblaciones selectas de pacientes). Finalmente, no mencionan que la GPC haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación. Sobre el proceso de actualización de la GPC, detallan que se realiza anualmente, a través de reuniones interinas del panel de expertos en el transcurso del año, y, adicionalmente realizan una revisión institucional anual con el presidente y vicepresidente del panel de expertos, para resolver los problemas o preguntas clínicas relevantes.

European Association of Urology – Renal Cell Cancer (RCC) guidelines 2019 (EAU 2019)

La guía de cáncer renal establecida por el EAU presenta la mejor evidencia disponible a los expertos para el diagnóstico, manejo y seguimiento de este tipo de cáncer. El panel de expertos de la EAU está formado por especialistas del área, y representantes de pacientes. El financiamiento para la elaboración de la guía fue enteramente de The European Association of Urology, sin fuentes de financiamiento externas. Para la elaboración de la presente guía realizaron una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline, EMBASE y Cochrane Library, limitando la búsqueda a estudios de alto nivel de evidencia (revisiones sistemáticas con metaanálisis, ensayos controlados aleatorios y estudios prospectivos no aleatorio comparativos) publicados en inglés. EAU empleó el siguiente sistema de clasificación de la evidencia:

Tabla 5. Niveles de evidencia de la guía de EAU

1a	Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos aleatorios
1b	Evidencia obtenida de al menos un ensayo aleatorio
2 a	Evidencia obtenida de un estudio controlado no aleatorizado bien diseñado
2b	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado <i>quasi</i> experimental de otro tipo
3	Evidencia obtenida de un estudio no experimental bien diseñado, como estudios comparativos, estudios de correlación y reportes de casos
4	Evidencia obtenida de reportes de comités de expertos u opiniones o experiencia clínica de autoridades

La GPC de EAU recomienda con el más alto nivel de graduación la combinación de ipilimumab con nivolumab a pacientes con carcinoma de células renales de células claras metastásico con riesgo intermedio y pobre o pronóstico intermedio y pobre (1b), basándose en los resultados del estudio CheckMate 214. Por otro lado, sunitinib es recomendado con el más alto nivel de graduación para pacientes con riesgo favorable. Sin embargo, EAU no establece ninguna recomendación de sunitinib en pacientes de riesgo o pronóstico intermedio y pobre.

La evaluación del rigor metodológico de la GPC de EAU se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). De esta manera, EAU detalla que realizaron la búsqueda de la bibliografía en Medline, EMBASE y en Cochrane Library. Los términos de búsqueda que emplearon se encuentran anexados en un documento adicional a la GPC. Los estudios considerados por EA fueron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos comparativos no aleatorizados publicados en

inglés. La búsqueda fue restringida para publicaciones desde el 11 de julio del 2017 hasta el 18 de junio del 2018.

Las recomendaciones de la guía de EAU están acompañadas de una calificación de fortaleza, basadas en la metodología GRADE modificada. La fortaleza de cada recomendación fue representada por las palabras “fuerte” y “pobre” y estaba determinada por el balance entre las consecuencias deseables y no deseables de las estrategias de manejo alternativas, la calidad de la evidencia, y de las preferencias del paciente. Todas las publicaciones de EAU pasan por una revisión por pares previa a su publicación. Finalmente, no detallan el proceso de actualización de la guía.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NICE – Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma (NICE 2019)

NICE evaluó la mejor evidencia sobre el uso de nivolumab con ipilimumab en CCR avanzado. El comité recomienda como opción de tratamiento el uso de nivolumab con ipilimumab en pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado no tratado, con riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre). Esta recomendación se basó en los resultados del ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta CheckMate 214 (ECA incluido como evidencia en el presente dictamen).

El análisis interino del estudio CheckMate 214, publicado en el 2018, demuestra que el tratamiento de nivolumab con ipilimumab es más efectivo comparado con sunitinib en el corto plazo, pero a largo plazo los efectos se mantienen desconocidos.

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 11.0 meses (95.0% IC 8.3-15.2) para nivolumab con ipilimumab y 8.3 meses (95% IC 7.0-9.8) para sunitinib, con un HR de 0.76 (99.1% IC 0.60-0.95). El estudio CheckMate 214 empleó dos definiciones para medir la SLP. La primera definición incluyó a los pacientes que tenían progresión de la enfermedad o que habían muerto, censurando a aquellos que recibieron otros tratamientos antes de que la enfermedad progresara. La segunda definición consideró a los pacientes que recibieron otro tratamiento antes y después de la progresión de la enfermedad, o murieron. El comité de NICE, estableció que la segunda definición para la sobrevida libre de progresión era la más apropiada, debido a que remover a los pacientes que habían recibido otros tratamientos luego de nivolumab más ipilimumab o sunitinib y antes de la progresión de la enfermedad, representaría una censura informativa.

La mediana de supervivencia global no fue alcanzada (IC95%: 28.2-no determinado) para nivolumab con ipilimumab y 26.0 meses (IC95% 22.1-no determinado) para sunitinib, con un HR de 0.63 (IC99.8%: 0.44-0.89). Basado en estos resultados el comité NICE considera que el estudio CheckMate 214 terminó antes de tiempo. El comité está de acuerdo con el beneficio sustancial, sin embargo, es posible que se esté sobrestimando. Adicionalmente, en una enmienda realizada al protocolo del estudio, se permitió el *crossover* del grupo de sunitinib al grupo nivolumab con ipilimumab, luego de la medición de los desenlaces principales. Sin embargo, no tuvieron en cuenta esta modificación en el ajuste de su modelo estadístico. Por esta razón, el comité concluye que los datos no son suficientes para establecer un beneficio a largo plazo del tratamiento.

El comité de NICE consideró que los eventos adversos causados por la combinación de nivolumab con ipilimumab fueron mejor tolerados comparados con los eventos adversos causados por los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs). Además, el comité determina que, si bien los efectos adversos asociados a nivolumab con ipilimumab fueron potencialmente serios, los especialistas los podían reconocer y manejar.

Los estimados de calidad de vida fueron determinados a partir de un modelo de regresión con información colectada mediante el instrumento EQ-5D-3L (EuroQol 5 dimensiones, nivel 3) en el estudio CheckMate 214. El comité considera que la regresión de la enfermedad pudo haber empeorado la calidad de vida de los participantes. Por lo que los investigadores debieron incluir el estado de progresión en el modelo de regresión.

El análisis de NICE sobre los estimados de costo efectividad, evidenció que, debido a la poca información colectada, hay una sustancial incertidumbre clínica sobre la efectividad a largo plazo de la combinación de nivolumab e ipilimumab. Por esta razón, la recomendación del uso de esta terapia en rutina dependió del incremento del ratio costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés). El comité no consideró que los estimados de costos beneficios para la combinación de nivolumab con ipilimumab comparados con el tratamiento disponible en el sistema de salud de Reino Unido y Gales, como sunitinib o pazopanib, reflejen la verdadera costo-efectividad. Ante esto, la compañía propuso un arreglo comercial que podría hacer a nivolumab más ipilimumab disponible con un descuento, mientras estuviera en el Fondo de Cáncer y Drogas. Luego de dicho acuerdo comercial el comité de NICE consideró que el precio acordado compensaba la incertidumbre relacionada a la supervivencia.

Como conclusión de la ETS realizada por NICE, el comité señala que el uso de nivolumab en combinación con ipilimumab es recomendado para el tratamiento primario de cáncer renal metastásico de células claras de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre). No obstante, evidenciaron limitaciones en el análisis interino del estudio CheckMate

214. Por un lado, debido a la inmadurez de los datos existe incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de nivolumab más ipilimumab, los estimados hallados pueden estar sobrestimados y el ajuste del modelo estadístico no consideró las modificaciones realizadas al protocolo (enmienda). Además, es importante enfatizar que la aprobación se dio luego de acuerdos confidenciales con relación a un descuento en el precio del medicamento, con el laboratorio que produce nivolumab e ipilimumab (Bristol-Myers Squibb), ya que, con los resultados de sobrevida presentados y al precio oficialmente ofertado, este no resultó ser costo-efectivo. Por ello, se debe tener en cuenta que dichas recomendaciones dependen del contexto de cada país, no siendo posible extrapolarlas directamente en el contexto de salud de nuestro país.

pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) – Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus ipilimumab (Yervoy) for advanced renal cell carcinoma.(pCODR 2018)

El comité de revisores expertos de pCODR recomendó el reembolso de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) con carcinoma de células renales, sin tratamiento previo, sólo si la costo-efectividad se mejoraba hasta un nivel aceptable. Realizaron esta recomendación condicional debido a que consideraron que existe un beneficio clínico neto de nivolumab más ipilimumab en comparación con sunitinib basado en mejoras significativas en la supervivencia global, tasa de respuesta objetiva y un perfil de toxicidad manejable. Pero, a pesar de estos beneficios, determinaron que con el costo sugerido inicialmente la terapia de nivolumab más ipilimumab no era costo-efectiva.

El comité basó sus recomendaciones en los resultados obtenidos en el estudio CheckMate 214 (análisis interino). Consideraron que había evidencia de la mejora de SG y la tasa de respuesta objetiva (ORR por sus siglas en inglés). Y a pesar de las limitadas interpretaciones que se podrían hacer sobre los resultados de calidad de vida, el comité estuvo de acuerdo que nivolumab más ipilimumab no resultó en el deterioro de la calidad de vida del paciente.

Sobre los eventos adversos, el comité consideró que la terapia combinada en general fue mejor tolerada que sunitinib, pese a que el abandono del tratamiento debido a la toxicidad inmunológica o farmacológica y los eventos adversos graves fueron mayores en el grupo de combinación. La proporción de EA de grado 3 relacionados al tratamiento ocurrieron en 46% de los participantes del grupo de nivolumab más ipilimumab comparado con 63.0% del grupo de sunitinib. Adicionalmente, como parte de la evaluación, un grupo de pacientes participó en la discusión de la tecnología. Algunos de los miembros de este grupo reportaron

haber recibido la terapia de combinación y aseguraron que los beneficios de esta terapia superaron los efectos adversos y que la eficacia fue alta.

El comité consideró que nivolumab más ipilimumab no era costo efectivo comparado con sunitinib. Señalando que el modelo económico que realizaron incluía los costos de adquisición, costos de administración, duración del tratamiento, costos de monitoreo, costos de los efectos adversos, costos de las terapias subsecuentes y costos de atención de vida, además consideraron la SG, SLP y los efectos adversos. Determinó que los factores que influenciaron más en el costo incremental fueron la duración del efecto de la terapia y la duración del tratamiento. El comité redujo de 15 años a 5 años el tiempo de duración del efecto de la terapia y estableció que era más razonable estimar los costos de tratamiento a partir de las curvas de no progresión de la enfermedad.

El comité evaluó la factibilidad de implementar una recomendación de financiamiento de nivolumab en combinación con ipilimumab. Determinando que los factores que afectaron el análisis de impacto presupuestal fueron: número de líneas de tratamiento consideradas, población de pacientes elegibles, duración del tratamiento y la oferta de mercado. Consideró que la población elegible es mucho más grande que la proyectada en el análisis y que no estaba claro cómo esto podía afectar los resultados del análisis.

En la presente ETS no se realizó una evaluación crítica del análisis estadístico y diseño del estudio detrás de los resultados del estudio CheckMate 214, los cuales afectan la validez de estos, como se detalla más adelante. En conclusión, a pesar de aceptar el beneficio de la terapia combinada, pCORD consideró que no era una terapia costo-efectiva. Por esta razón, brindó una recomendación condicional a la reducción del precio de los medicamentos.

Scottish Medicines Consortium (SMC) - Nivolumab 10mg/ml concentrate for solution for dilution (Opdivo®) SMC2153. Indication: In combination with ipilimumab for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor risk advanced RCC.(SMC 2019)

La presente ETS realizó una evaluación del uso de nivolumab en combinación con ipilimumab en el sistema de salud escocés para el tratamiento de pacientes con riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) con carcinoma de células renales avanzado.

Los evaluadores analizaron los resultados de ensayo clínico CheckMate 214, indicando que demuestran una diferencia significativa de la SG a favor de nivolumab más ipilimumab

comparado con sunitinib. Brevemente, la mediana del tiempo de respuesta fue menor en la terapia combinada comparado con sunitinib y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en el grupo de terapia combinada. La calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL) fue analizada empleando tres cuestionarios FACT-G, FKS1-19, EQ-5D) y todos parecen sustentar el uso de nivolumab más ipilimumab sobre sunitinib. Los efectos adversos relacionados al tratamiento fueron reportados en 93% de pacientes de terapia combinada y 97% en el grupo de sunitinib. Los efectos adversos más comunes en el grupo de terapia combinada fueron fatiga, diarrea, prurito y náusea. En el grupo de sunitinib fueron diarrea, fatiga, hipertensión y náusea. Sin embargo, los efectos adversos inmunológicos fueron mayores en el grupo de terapia combinada (80%).

Los evaluadores consideran que los datos de SG son inmaduros, ya que sólo el 51% de los participantes habían muerto al momento de realizar el análisis interino y la interpretación de estos resultados puede estar afectada por los tratamientos oncológicos subsecuentes, que fueron recibidos por el 39% y el 54% de los grupos de nivolumab más ipilimumab y sunitinib. También considera que los criterios de inclusión y exclusión del estudio reducen la generalización a la población de Escocia y hacen incierta la aplicabilidad de la terapia en subtipos menos comunes del CCR. Adicionalmente consideran que existe riesgo de sesgo al ser un estudio de etiqueta abierta. Sobre el análisis de calidad de vida, mencionan la falta de especificidad de los instrumentos usados para detectar eventos adversos relacionados a la inmunoterapia, además de las bajas tasas de respuesta luego de un año de estudio.

La compañía realizó un análisis de costo-utilidad para evaluar nivolumab más ipilimumab versus sunitinib. Las limitaciones que los evaluadores evidenciaron estuvieron relacionadas con la inmadurez de los datos de SG, asunciones basadas en un criterio clínico, extrapolaciones, así como la falta de descripción de las utilidades del estudio. El comité también consideró los beneficios de la terapia combinada y estuvieron de acuerdo que existe una mejora sustancial de la expectativa de vida. Finalmente, luego de considerar toda la evidencia disponible y la oferta de un descuento confidencial por parte de la compañía, el comité aceptó el uso de nivolumab más ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) con cáncer renal de células claras en Escocia.

Luego de la evaluación realizada por SMC, decidieron recomendar el uso de nivolumab más ipilimumab en la población de interés del presente dictamen. Sin embargo, también se requirió de un acuerdo previo con la empresa Bristol-Myers Squibb para reducir el precio inicial de los agentes de la terapia; estableciendo que estas recomendaciones dependan del contexto de cada país y por lo tanto no sean extrapolables. También hay que considerar que la evaluación de la tecnología se realizó bajo un proceso de medicamentos usados al

final de la vida⁶, donde SMC realiza una evaluación más flexible de la tecnología, dándole más peso a la perspectiva del paciente y de los especialistas, las cuales pudieron no haber sido capturados en el proceso convencional de evaluación clínica y económica.

iii. ENSAYOS CLINICOS

Motzer et al. 2019 - Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial (Motzer et al. 2019). ClinicalTrials.gov number: NCT02231749

El ensayo clínico que aporta evidencia para responder a la pregunta PICO es el estudio CheckMate 214 patrocinado por la compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb. El estudio es de fase III, aleatorizado, de intervención paralela, etiqueta abierta y multicéntrico (28 países). El objetivo del estudio es comparar la tasa de respuesta objetiva, sobrevida libre de progresión y la sobrevida global de la terapia con nivolumab combinado con ipilimumab y la monoterapia con sunitinib en pacientes con carcinoma metastásico de células renales de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), sin tratamiento previo (múltiples desenlaces primarios). La hipótesis que se evaluó fue que el tratamiento con nivolumab con ipilimumab mejorará la tasa de respuesta objetiva, SLP o la SG, comparada con la monoterapia con sunitinib. Adicionalmente, reportaron la tasa de respuesta objetiva, sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en la población analizada mediante ITT, los eventos adversos en todos los pacientes tratados (riesgo o pronóstico favorable, intermedio, pobre) (desenlaces secundarios) y evaluaron su calidad de vida (desenlace exploratorio).

El estudio inició en octubre del 2014 y su fecha de término fue en septiembre del 2019. Los criterios de inclusión del estudio fueron: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histológico confirmado de carcinoma de células renales avanzado de células claras, no haber recibido una terapia sistémica para tratar la enfermedad (con excepción de una terapia previa con adyuvantes o neoadyuvantes para un cáncer renal completamente resecable, si dicha terapia no incluyó algún agente dirigido al VEGF o a los receptores de VEGF y si la recurrencia ocurrió al menos 6 meses después de la última dosis de terapia con adyuvante o neoadyuvante), y criterios adicionales medidos con *The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) versión 1.1, y *The Karnofsky performance-*

⁶ Medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva a la muerte dentro de tres años con los tratamientos actualmente disponibles a la fecha.

*status*⁷. Los criterios de exclusión fueron metástasis del sistema nervioso central, terapia sistémica previa que afectara el VEGF o los receptores de VEGF (incluyendo sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib, y bevacizumab), tratamiento previo con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD-137, o anti-CTLA-4 anticuerpo, o cualquier otra terapia con anticuerpos o droga dirigida a la co-estimulación de células T o inhibidores de *checkpoint*; enfermedad autoinmune o diagnóstico de un síndrome que requiera el uso de corticoides sistémicos (Prednisona) o inmunosupresores.

Se enrolaron en total 1390 participantes, de los cuales 1096 (79.0%) fueron aleatorizados (relación 1:1) empleando un sistema interactivo de respuesta-voz, estratificado de acuerdo con su nivel de riesgo, según la clasificación del IMDC, y región geográfica. Los participantes fueron divididos en dos grupos: el grupo experimental, que recibía 4 dosis de 3mg/kg de nivolumab con 1mg/kg de ipilimumab por vía intravenosa cada 3 semanas (fase de inducción), luego recibía 3mg/kg de nivolumab cada 2 semanas por solución intravenosa (fase de mantenimiento). Por otro lado, el grupo comparador, recibía 50mg de sunitinib vía oral una vez al día por 4 semanas y dejaba de recibir tratamiento por 2 semanas, luego continuaba con el régimen nuevamente. Ambos grupos continuaban el tratamiento asignado hasta que se registre progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, cancelación del consentimiento o el estudio termine. El estudio permitió el retraso de las dosis en ambos grupos cuando se reportarán eventos adversos. Si los pacientes tratados con nivolumab e ipilimumab presentaban efectos adversos relacionados al tratamiento durante la fase de inducción debían discontinuar el uso de ambos medicamentos y no podían continuar con la fase de mantenimiento. El seguimiento de la enfermedad se realizó a través de una tomografía computarizada o una imagen de resonancia magnética al inicio del estudio, a las 12 semanas luego de la aleatorización, cada 6 semanas durante los primeros 13 meses y luego de cada 12 semanas hasta la progresión o la discontinuación del tratamiento. Luego de la progresión o discontinuación del tratamiento, los pacientes fueron seguidos para evaluar su seguridad y sobrevivencia.

En total se presentaron cuatro adendas al protocolo, la primera en noviembre del 2014 para adicionar un objetivo secundario relacionado a la incidencia de los efectos adversos y actualizar/adicionar pruebas y criterios. La siguiente fue en agosto del 2016 para adicionar tasa de respuesta objetiva como un desenlace primario. Y finalmente, en noviembre del 2017, para permitir que 1) los participantes que recibían sunitinib puedan recibir nivolumab con ipilimumab (*crossover*) en una fase de extensión, luego de cumplir con los múltiples desenlaces primarios; 2) los participantes del grupo de nivolumab más ipilimumab puedan recibir una dosis estándar de 240mg cada 2 semanas si ellos se encontraban recibiendo

⁷ Escala para medir la habilidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas ordinarias. Rango de 0-100.

3mg/kg, 3) los pacientes podrán discontinuar el tratamiento luego de dos años, incluso en la ausencia de progresión de la enfermedad o inaceptable toxicidad.

El cálculo de tamaño de muestra del estudio CheckMate 214, se realizó tomando en cuenta los tres múltiples desenlaces primarios (SLP, tasa de respuesta objetiva, SG) en los pacientes de riesgo intermedio/pobre (pronóstico intermedio/pobre). El *Alfa* global de este estudio fue de 0.05, el cual fue dividido en 0.001 para evaluar tasa de respuesta objetiva, 0.009 para SLP, y 0.04 para SG. El análisis primario de la tasa de respuesta objetiva se debía realizar a los seis meses de seguimiento aproximadamente, para tener un estimado estable. La amplitud del intervalo de confianza bilateral del 95.0% sería 9.9% cuando la tasa de respuesta objetiva estuviera dentro del rango de 20% a 50%. Para la comparación de la SLP, se requerirían 591 eventos de SLP en los participantes de riesgo intermedio/pobre (pronóstico intermedio/pobre) aleatorizados en los dos brazos de tratamientos, para obtener un alfa bilateral de 0.009 en el *long-rank test* y demostrar diferencias estadísticas entre los brazos con al menos 90% de poder cuando el HR sea de 0.73.

El número de eventos y el poder estadístico para la SG se calcularon asumiendo una distribución exponencial en cada brazo. Aproximadamente 639 eventos (muertes) serían necesarios para tener un 90% de poder para detectar un HR de 0.766 con un error tipo 1 global de 0.04 (bilateral). El protocolo clínico del estudio incluyó dos análisis interinos para la SG. El primero de ellos, fue planeado en el tiempo final del análisis de SLP y luego de los 370 eventos (58.0% de los eventos de SG del final del análisis, según el plan de análisis estadístico serían 52.0%) y el segundo, a los 479 eventos (75.0% de los eventos de SG del final del análisis). Estas comparaciones de la SG permitirán que el estudio pueda terminar de manera anticipada por superioridad y las bondades de esta superioridad se basaran en el número actual de muertes usando el método de Lan-DeMets con el límite de finalización de O'Brien y Fleming.

La publicación realizada por Motzer y colaboradores en el 2019, presenta el segundo análisis interino del estudio CheckMate 214, con 409 eventos y 64.0% de madurez de los datos. La información analizada comprende el periodo desde octubre del 2014 hasta agosto del 2018. Un total de 1082 participantes recibieron tratamiento, 547 recibieron nivolumab con ipilimumab y 535 recibieron sunitinib. Del total de participantes, 423 tenían "riesgo intermedio" (pronóstico intermedio) y 416 tenían "riesgo pobre" o "pronóstico pobre". La mediana del tiempo de seguimiento fue de 32.4 meses. La continuación de la terapia se dio en 82/547 (15.0%) pacientes del grupo de nivolumab más ipilimumab y 49/535 (9.0%) en sunitinib. En el análisis no se incluyeron 11 participantes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) que realizaron *crossover* del grupo de sunitinib al grupo de nivolumab más ipilimumab. La mediana del tiempo de duración del tratamiento fue de 7.9

meses (IC95%: 6.5-8.4) vs 7.9 meses (IC95%: 6.4-8.6) en el grupo de nivolumab más ipilimumab y sunitinib respectivamente. En el grupo de nivolumab más ipilimumab 182/425 (43.0%) participantes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) murieron, y 227/422 (54.0%) en el grupo de sunitinib. A continuación, se detallan los resultados en el grupo de pacientes con riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) para los desenlaces interés del presente dictamen:

Sobrevida global (desenlace primario)

La sobrevida global analizada en pacientes de riesgo intermedio/pobre (pronóstico intermedio/pobre), fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte del paciente. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab (IC95%: 35.6-ND), en el grupo que recibió sunitinib fue de 26.6 meses (IC95%: 22.1-33.4) (HR 0.66, IC95%: 0.54-0.80, $p < 0.001$). La sobrevida global a los 30 meses fue de 60% (IC95%: 55.0-64.0) en el grupo de nivolumab más ipilimumab y 47.0% (IC95%: 43.0-52.0) en sunitinib.

Sobrevida libre de progresión (desenlace primario)

La sobrevida libre de progresión fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión definida por RECIST. La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 8.2 meses (IC95%: 6.9-10.0) con nivolumab con ipilimumab y de 8.3 meses (IC95%: 7.0-8.8) con sunitinib (HR 0.77 IC99.1%: 0.65-0.90, $p = 0.0014$). Si bien se reporta el desenlace de sobrevida libre de progresión, tal como se menciona en el Dictamen Metodológico N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 y como lo menciona Johnson et al., 2015, a la fecha no se ha podido probar que este desenlace prediga desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida.

Incidencia de eventos adversos (desenlace secundario)

Los eventos adversos de cualquier grado relacionados al tratamiento se reportaron en 513/547 (93.0%) de los pacientes que recibieron nivolumab combinado con ipilimumab, y 521/535 (97%) de los pacientes que recibieron sunitinib. Abandono del tratamiento relacionado a efectos adversos se dio en 119/547 (22.0%) pacientes en el grupo de nivolumab con ipilimumab y 66/535 (12.0%) en el grupo de sunitinib. Se reportaron 8 muertes asociadas al tratamiento en el primer grupo y 4 muertes en el grupo de sunitinib.

La incidencia de eventos adversos serios en todos los pacientes tratados, disponible en la página web clinicaltrials.gov, indica que 305/547 (55.76%) y 213/535 (39.81%) de los participantes en el grupo de nivolumab más ipilimumab y sunitinib reportaron efectos adversos serios. Algunos de los efectos adversos serios reportados en el grupo de

nivolumab con ipilimumab fueron anemia, infarto del miocardio, colitis, diarrea, náuseas, infección urinaria, incremento de la alanina aminotransferasa, hiperglicemia, progresión de la neoplasia maligna, daño renal agudo, entre otros. En el grupo de sunitinib fueron: anemia, pirexia, neumonía, sepsis, deshidratación, progresión de la neoplasia maligna, daño renal agudo, entre otros.

El presente estudio será analizado en conjunto con la publicación de Motzer et al. 2018 debido a que este último es un análisis interino previo del estudio CheckMate 214.

Motzer et al. 2018 - Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma(Motzer et al. 2018).ClinicalTrials.gov number: NCT02231749

La publicación realizada por Motzer y colaboradores, muestra los resultados de los pacientes enrolados desde octubre del 2014 hasta febrero del 2016 del estudio CheckMate 214, con 51% de los eventos calculados, y con una mediana de seguimiento fue de 25.2 meses.

Sobrevida global (desenlace primario)

La SG de 12 meses fue del 80.0% (IC95%: 76.0-84.0) en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab y, 72.0% (IC95%: 67.0-76.0) en el grupo que recibió sunitinib. La SG de 18 meses fue del 75% (IC95%: 70.0-78.0) y 60% (IC95%: 55.0-65.0) (HR para muerte 0.63, IC99.8%: 0.44-0.89, $p<0.001$), respectivamente (HR para muerte 0.63, IC99.8%: 0.44-0.89, $p<0.001$). La mediana de SG no se alcanzó en el grupo que recibió nivolumab con ipilimumab (IC95%: 28.2-ND), en el grupo que recibió sunitinib fue de 26.0 meses (IC95%: 22.1-ND).

Sobrevida libre de progresión (desenlace primario)

En el primer análisis interino, la mediana de la SLP fue de 11.6 meses (IC95%: 8.7-15.5) con nivolumab con ipilimumab y de 8.4 meses (IC95%: 7.0-10.8) con sunitinib. La diferencia entre grupos no fue significativa, considerando una significancia estadística de $p=0.009$ (HR 0.82 IC99.1%: 0.64-1.05, $p=0.03$).

Calidad de vida relacionada a la salud (desenlace exploratorio)

La calidad de vida relacionada a la salud fue evaluada empleando el puntaje de *The National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom* (FKSI-19), con puntajes que van de 0 a 76. Puntajes altos indicando pocos síntomas. El promedio FKSI-19 basal en el grupo de nivolumab con ipilimumab fue de 60.1

y para sunitinib fue de 59.1. El promedio del incremento del puntaje durante la terapia fue mayor en el grupo de nivolumab con ipilimumab comparado con el grupo de sunitinib, en los primeros 6 meses ($p < 0.001$).

Análisis crítico

El estudio CheckMate 214 es un ECA, de etiqueta abierta que tiene dos análisis interinos publicados. El primero se realizó a los 31 meses con 51.0% de madurez de datos; y el segundo se realizó luego de 43 meses de seguimiento y 64.0% de madurez de datos. Sin embargo, según el protocolo del estudio, se preespecificó que se realizarían dos análisis interinos para la SG cuando hayan ocurrido el 58.0% y 75.0% de los eventos; pero según el plan de análisis estadístico figuran el 52.0% y 75%. En ambos casos los análisis interinos publicados no mostrarían los resultados en los tiempos establecidos y para los cuales se realizaron los cálculos de poder estadísticos. Adicionalmente, el estudio presenta las siguientes limitaciones que pueden afectar la validez de sus resultados: Al ser un estudio de etiqueta abierta, tanto los participantes como los investigadores conocían qué medicamento les fue asignado, incrementando el riesgo de sesgo, principalmente en aquellos desenlaces que están relacionados con la percepción de paciente y/o investigadores, como calidad de vida y eventos adversos. En el caso de la SG, también pudo haber sesgo respecto a tratamientos adicionales que pudieron haber recibido los pacientes de manera diferenciada entre grupos. Debido a que las curvas de supervivencia de los pacientes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) no cumplen el supuesto de proporcionalidad de los *Hazard ratio*, no es apropiado el uso del modelo estratificado de riesgo proporcionales de Cox, y por ello la interpretación de los resultados es complicada. Además, se debe resaltar que, al ser un estudio truncado, sus estimaciones estarían sobrestimadas. Según Bassler et al., los estudios truncados sobreestiman en aproximadamente 29% los resultados (Bassler et al. 2010). El equipo técnico de IETSI, determinó que el RR a los 18 meses fue de 0.63 (IC95%: 0.51- 0.77), pero luego de corregir este valor para un ECA truncado el RR fue de 0.88 (IC95%: 0.74- 1.05). El RR a los 18 meses, considerado el análisis final de supervivencia, no se realizó con el número de eventos necesarios calculados para el primer interino y por lo tanto el riesgo de cometer error tipo I sería mayor. Además, el límite superior de IC está cerca del valor de no diferencia. El RR a los 30 meses fue de 0.76 (IC95%: 0.65- 0.88), luego de corregirlo para un ECA truncado el RR fue de 1.06 (IC95%: 0.94-1.20), no encontrándose diferencias significativas entre la terapia de nivolumab más ipilimumab comparada con sunitinib.

A pesar de que se reportan diferencias significativas en las medianas de SLP de cada grupo, los intervalos de confianza de los estimados se cruzan (8.2 meses; IC95%: 6.9-10.0 y de 8.3 meses; IC95%: 7.0-8.8) y el límite superior del IC está cerca al valor de no diferencia (HR 0.77 IC99.1%: 0.65-0.90, $p = 0.0014$). También emplearon el modelo estratificado de

riesgos proporcionales de Cox, pese a que el supuesto de proporcionalidad de riesgo no se cumple.

Finalmente, el reporte de incidencia de eventos adversos serios se realizó en todos los pacientes tratados. No obstante, el 80% del total de pacientes reclutados tenían riesgo intermedio o pobre (pronóstico intermedio y pobre), por lo que responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen.

Cella et al. 2019 - Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomized, phase 3 trial (Cella et al. 2019)ClinicalTrials.gov number: NCT02231749

El estudio realizado por Cella y colaboradores evalúa la calidad de vida asociada al estado de salud (HRQoL) en los participantes del estudio CheckMate 214 (desenlace exploratorio). Los desenlaces reportados por el paciente (PROs, por sus siglas en inglés) hallados fueron la evaluación de los síntomas relacionados con la enfermedad, la HRQoL, y la evaluación de los cambios en el estado de salud global. Los instrumentos que emplearon fueron el índice FKS-19, para medir PROs relacionadas con el tumor, contiene los siguientes dominios: síntomas relacionados con la enfermedad (DRS, por sus siglas en inglés), síntomas físicos relacionados con la enfermedad (DRS-P, por sus siglas en inglés), síntomas emocionales relacionados con la enfermedad (DRS-E, por sus siglas en inglés), efectos secundarios del tratamiento (TSE, por sus siglas en inglés) y bienestar funcional (FWB, por sus siglas en inglés). El puntaje total de FKS-19 va de 0-76, con puntajes altos indicando menos síntomas. El *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), para medir HRQoL, está dividido en 4 dominios: bienestar físico (PWB, por sus siglas en inglés), bienestar familiar y social (SWB, por sus siglas en inglés), bienestar emocional (EWB, por sus siglas en inglés), y bienestar funcional (FWB, por sus siglas en inglés). El FACT-G tiene un rango de puntaje que va de 0-108, con puntajes altos indicando mejor HRQoL. Y el *EuroQol five dimensional three level* (EQ-5D-3L), para medir el estado general de salud, incluye 5 dominios: movilidad, cuidado personal, actividades usuales, dolor y desconformidad, y depresión y ansiedad, y tiene una escala visual análoga (VAS). El puntaje de EQ-5D-3L va de 0-1 y es calculado para cada estado de salud descrito por el instrumento. Los esquemas de recolección de los PROs fueron diseñados para capturar los efectos del tratamiento combinado. Por otro lado, se colectaron PROs con menos frecuencia en la fase de mantenimiento para evitar el cansancio cognitivo en los pacientes. Los investigadores emplearon principalmente el análisis de modelos mixtos para medidas repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) para estimar los cambios longitudinales de los puntajes PRO desde la visita basal hasta el fin del estudio. Para los análisis de tiempo a

evento, emplearon el método de Kaplan-Meier y estimaron los *hazard ratio* (HR) con modelos regresión de Cox estratificados y multivariados.

El número de cuestionarios basales completos en el grupo de nivolumab más ipilimumab (n=425), fue de 413 (97.0%) para FSKI-19, 412 (97.0%) FACT-G y 415 (98.0%) EQ-5D-3L. En el grupo que recibió la monoterapia con sunitinib (n=422), los cuestionarios basales fueron: 400 (95.0%) FSKI-19, 400 (95.0%) FACT-G, y 403 (96.0%) EQ-5D-3L. Los puntajes de PRO en las medidas basales fueron similares entre los grupos de tratamientos, por lo que no se encontraron diferencias significativas. El promedio de puntajes totales para FSKI-19 fue de 60.07 ± 9.81 en el grupo de tratamiento combinado y 59.05 ± 10.43 en el grupo de sunitinib, para FACT-G fue de 82.58 ± 15.04 vs 80.46 ± 15.79 , para EQ-5D-3L-VAS fue de 70.45 ± 25.14 vs 69.61 ± 26.71 , y para EQ-5D-3L fue de 0.77 ± 25.14 vs 0.78 ± 0.25 . Ambos grupos de tratamiento recibieron puntajes que los colocaban en las categorías: pocos síntomas (FSKI-19), HRQoL bueno (FACT-G), y estado de salud bueno (EQ-5D-3L).

El cambio promedio de los puntajes de FSKI-19, FACT-G, y EQ-5D-3L fue mejor en el grupo que recibió nivolumab combinado con ipilimumab desde la semana 10 hasta la semana 103. El puntaje para FSKI-19 se incrementó en 4.00 (IC95%: 1.91-6.09) desde la medición basal hasta la semana 103 en el grupo que recibió el tratamiento combinado y de -3.14 (-6.03- -0.25) para sunitinib ($p < 0.001$), para FACT-G el incremento fue de 4.77 (IC95%: 1.73-7.82) y -4.32 (-8.54- -0.11) respectivamente ($p = 0.0005$). El puntaje de EQ-5D-3L VAS en el grupo que recibió nivolumab más ipilimumab el incremento fue de 10.07 (IC95% 4.35-15.80) y de 6.40 (-1.36-14.16) en el grupo que recibió sunitinib ($p = 0.45$), para EQ-5D-3L UK el incremento fue de 0.04 (-0.01-0.09) y -0.04 (-0.11-0.03), respectivamente ($p = 0.07$). El análisis de tiempo al primer deterioro demostró que la combinación de nivolumab con ipilimumab reduce significativamente el riesgo de deterioro en el puntaje total de FSKI-19 (mediana 2.17 meses (IC95%: 1.87–2.89) vs 0.95 (IC95%: 0.85–1.02), HR: 0.54 (IC95%: 0.46–0.63), en los dominios: DRS (3.09 (IC95%: 2.79–4.37) vs 1.51 (1.41–2.10), HR: 0.66 (IC95%: 0.56–0.78)), DRS-P (4.40 (IC95%: 3.02–5.59) vs 1.54 (1.41–2.14), HR: 0.58 (IC95%: 0.48–0.69)), FWB (2.20 (IC95%: 1.68–2.83) vs 1.41 (IC95%: 1.02–1.54), HR: 0.77 (IC95%: 0.66–0.91) y TSE 2.10 (IC95%: 1.68–2.23) vs 0.82 (IC95%: 0.82–0.89), HR: 0.45 (IC95%: 0.38–0.53), sin embargo las diferencias de DRS-E no fueron significativas (26.38 (IC95%: 16.82–NE) vs 21.91 (IC95%: 11.07–NE), HR: 0.90 (IC95%: 0.72–1.12). Comparado con sunitinib, nivolumab combinado con ipilimumab también estuvo asociado con una reducción significativa del riesgo de deterioro en FACT-G (mediana 5.59 meses (IC95%: 4.27–9.73) vs 2.17 (IC95%: 1.77–2.86), HR: 0.63 (IC95%: 0.52–0.75), PWB (3.81 (IC95%: 2.92–4.90) vs 1.05 (IC95%: 0.95–1.45), HR: 0.51 (0.43–0.60), FWB (5.19 (IC95%: 3.75–6.80) vs 2.33 (IC95%: 2.10–3.68), HR: 0.73 (0.61–0.88); y diferencias no significativas en EWB (NR vs 16.23 (IC95%: 8.31–23.56), HR: 0.83 (IC95%: 0.67–1.03), SWB (8.35

(IC95%: 5.52–12.91) vs 6.93 (IC95%: 4.40–15.24), HR: 0.97 (IC95%: 0.80–1.19). Adicionalmente, el riesgo de deterioro según EQ-5R-3L VAS disminuyó significativamente, con una mediana de tiempo de deterioro de 4.2 meses (IC95%: 2.9-5.1) en el grupo de terapia combinada vs 2.1 meses (IC95%: 1.4-2.3) en el grupo de sunitinib (HR:0.75, IC95% 0.63-0.89), en el índice VAS-UK, la mediana de tiempo de deterioro de 4.9 meses (IC95%: 3.7-7.0) vs 2.2 (IC95%: 1.6-2.4) (HR:0.67, IC95%: 0.57-0.80). Los investigadores concluyen que nivolumab más ipilimumab resulta en pocos síntomas y un mejor HRQoL, que sunitinib en pacientes de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) con carcinoma de células renales metastásico sin tratamiento sistémico previo.

Análisis crítico

La publicación de Cella et al, corresponde a desenlaces exploratorios como lo mencionan los autores, es decir no incluyeron este análisis en el valor p pre especificado y por lo tanto están sujetos a un alto riesgo de sesgo. Durante la fase de seguimiento la cantidad de participantes disminuyó progresivamente, de esta manera hasta la semana 103 había sólo 47 y 24 participantes en ambos grupos. Otra limitación, es el diseño de etiqueta abierta del estudio, los participantes, así como los investigadores conocían a que grupo de tratamiento pertenecían por lo que existe un alto riesgo de sesgo de información y de realización. Finalmente, no detallan como manejaron el efecto de terapias subsecuentes y tampoco a los participantes que realizaron intercambiaron entre los grupos.

V. DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer renal metastásico de células claras depende del nivel de riesgo del paciente. En el 2015, IETSI aprobó el uso de sunitinib en este tipo de cáncer renal. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevos agentes denominados inhibidores de *checkpoint*, como nivolumab e ipilimumab, que los especialistas consideran brindarían un beneficio adicional comparado con sunitinib.

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta agosto del 2019 sobre la eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab con ipilimumab en comparación con sunitinib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales metastásico de células claras con pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo; en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos.

La búsqueda de la literatura científica identificó tres GPC (ESMO, NCCN y EAU), tres ETS (NICE, SMC y pCORD), y un ECA de fase III (CheckMate 214) con dos estudios interinos y un estudio exploratorio. Las GPC de ESMO, NCCN y EAU recomiendan con el más alto nivel de evidencia, el uso de la terapia combinada de nivolumab con ipilimumab en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), sin tratamiento previo. No obstante, las tres GPC basan sus recomendaciones en el único ensayo clínico aleatorizado de fase III que evalúa la terapia de nivolumab combinado con ipilimumab versus sunitinib, CheckMate 214, el cual será discutido a detalle más adelante. Por otro lado, con respecto a las recomendaciones del uso de sunitinib estas varían. En las tres guías, sunitinib es la terapia recomendada con el más alto nivel de graduación para los pacientes de riesgo favorable, sin embargo, en los niveles de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre) tiene un menor nivel de graduación por las guías de ESMO y NCCN con evidencia de menor calidad, basado en los resultados del estudio CheckMate 214.

Las tres ETS revisadas (NICE, pCORD, SMC) recomendaron el uso de nivolumab con ipilimumab en pacientes con carcinoma de células renales metastásico de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), y sin tratamiento previo, pero condicionado a un descuento en su precio con el objetivo de alcanzar un nivel aceptable de costo-efectividad. Las ETS analizadas, basaron sus recomendaciones en el estudio CheckMate 214, que se discutirá a detalle más adelante. Los acuerdos realizados con la empresa farmacéutica productora de la tecnología limitan la extrapolación de los datos.

El ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, CheckMate 214, es el único ECA que evalúa la eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab comparado con sunitinib en la población de interés del presente dictamen. El protocolo del estudio contempla la realización de dos análisis interinos de SG, cuando hayan ocurrido 58.0% de los eventos (según el plan de análisis estadístico serían 52.0%) y 75% de los eventos calculados. Hasta la fecha se han realizado tres publicaciones de análisis interino del estudio, y un estudio exploratorio. En la más reciente publicación de resultados, con una mediana de seguimiento de 32.4 meses y con 64% de madurez de los datos, nivolumab más ipilimumab redujo el riesgo de muerte en un 34.0% comparado con sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), y sin tratamiento previo. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo de nivolumab con ipilimumab (IC95%: 35.6-ND) y en el grupo de sunitinib fue de 26.6 meses (IC95%: 22.1-33.4) (HR 0.66, IC95%: 0.54-0.80, $p < 0.001$). La SG a los 30 meses fue de 60% (IC95%: 55.0-64.0) y 47% (IC95%: 43.0-52.0), respectivamente. En el primer análisis interino, con 51% de madurez de los datos, la SG a los 18 meses fue del 75% (IC95%: 70.0-78.0) y 60% (IC95%: 55.0-65.0) (HR de muerte 0.63, IC99.8%: 0.44-0.89, $p < 0.001$), considerado el resultado final de la SG del estudio, a recomendación del comité de monitoreo de los datos. No obstante, existen limitaciones que pueden afectar la validez de los datos mostrados. El diseño de etiqueta abierta del estudio CheckMate214 incrementa el riesgo de sesgo en la información brindada por los pacientes, sin embargo, esto sería de mayor importancia si el análisis no se hubiera realizado también en la población analizada mediante ITT. Por otro lado, el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox empleado para determinar las SG no fue el adecuado debido a que no se cumplió el supuesto de riesgos proporcionales. En las curvas de sobrevida se evidencia un cruce de las curvas alrededor de los 2 meses de iniciado el estudio. De esta manera, los resultados no son precisos. Finalmente, es conocido que los estudios truncados (análisis interinos) tienen una sobreestimación del efecto de aproximadamente el 29% comparados con los estudios no truncados (Bassler et al. 2010). Se calculó el número de eventos a partir de las sobrevidas estimadas a los 30 meses de seguimiento, el RR de muerte con nivolumab más ipilimumab respecto a la terapia con sunitinib fue de 0.76 (IC95: 0.65- 0.88). Luego de aplicar el ajuste por sobreestimación, el RR no truncado resultante fue de 1.06 (IC95%: 0.94-1.20), indicando que no hay diferencia significativa en la mortalidad cruda entre las dos terapias. Por otro lado, el RR a los 18 meses fue de 0.63 (IC95%: 0.51- 0.77), pero luego de ajustarlo por sobreestimación fue de 0.88 (IC95%: 0.74- 1.05). Sin embargo, el RR a los 18 meses, considerado el análisis final de sobrevida, no se realizó con el número de eventos necesarios calculados para el primer interino y por lo tanto el riesgo de cometer error tipo I sería mayor, así como que el límite superior de IC está cerca del valor de no diferencia. Finalmente, se concluye que a los 30 meses de tratamiento existe incertidumbre sobre el beneficio neto de nivolumab más ipilimumab en los pacientes

de la población PICO con respecto a la SG, debido a que los resultados reportados están sobreestimados.

La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 8.2 meses (IC95%: 6.9-10.0) con nivolumab con ipilimumab y de 8.3 meses (IC95%: 7.0-8.8) con sunitinib (HR 0.77 IC99.1%: 0.65-0.90, $p=0.0014$). Sin embargo, a pesar de que se reportan resultados estadísticamente significativos, los intervalos de confianza de la SLP de ambos grupos se cruzan o están cerca de la nulidad. Para determinar la SLP emplearon el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, a pesar de que el supuesto de riesgos proporcionales tampoco se cumple. Además, la SLP, pese a ser un desenlace planteado en la pregunta PICO, no se ha demostrado que sea un desenlace de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente.

En el análisis de calidad de vida, desenlace exploratorio establecido por los autores, muestra que nivolumab con ipilimumab tienen un mayor incremento promedio en los puntajes de los instrumentos empleados para evaluar la calidad de vida de los pacientes (FSKI-19, FACT-G, EQ-5D-3L). Al respecto hay que considerar ciertas limitaciones del análisis, este desenlace se evaluó considerando un periodo de tiempo mucho menor que el tiempo de seguimiento planteado en el protocolo, además, se observa una reducción considerable de participantes a lo largo del periodo de seguimiento, y el diseño de etiqueta abierta aumentó el riesgo de sesgo de desempeño, mediante el cual la información brindada por el paciente y las evaluaciones hechas por los investigadores podrían estar sesgadas. Finalmente, la calidad de vida fue un desenlace, lo que reduce la validez interna de los datos. Por estas razones, existe cierta incertidumbre sobre el potencial beneficio de nivolumab con ipilimumab en comparación con sunitinib en el desenlace de calidad de vida.

Los eventos adversos serios (desenlace secundario), es decir aquellos eventos que pueden resultar en muerte, poner en riesgo la vida del paciente, o requerir hospitalización, hallados para todos los niveles de riesgo, fueron más frecuentes en el grupo de nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib (55.76% vs 39.81%). También lo fue el abandono del tratamiento por efectos adversos relacionados al tratamiento (22.0% vs 12.0%) y el reporte de muertes asociadas al tratamiento (8 vs 4). A pesar de que los reportes de EA serios incluyen un 20.0% de pacientes con riesgo favorable, se observan más reportes de estos eventos en el grupo de nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib. Estos resultados generan dudas sobre la seguridad y tolerancia de la terapia de nivolumab más ipilimumab. Por esta razón los resultados pueden responder de manera indirecta la pregunta PICO.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad en relación con la eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo.
- La búsqueda de la literatura científica identificó tres GPC (ESMO, NCCN y EAU), tres ETS (NICE, SMC y pCORD), y un ECA de fase III (CheckMate 214) con dos estudios interinos y un estudio exploratorio.
- Las GPC de ESMO, NCCN y EAU recomiendan, basados en los resultados del estudio CheckMate 214 y con la más alta graduación, el uso de la terapia combinada de nivolumab con ipilimumab en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras, de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), sin tratamiento previo. No obstante, los autores de las guías de ESMO y NCCN reportaron tener conflicto de interés, debido a trabajos previos con la empresa que produce los medicamentos nivolumab e ipilimumab.
- Las ETS de NICE, pCORD y SMC recomendaron el ofrecimiento de la terapia combinada de nivolumab con ipilimumab en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), sin tratamiento sistémico previo, pero basaron esta recomendación en un acuerdo con la empresa Bristol-Myers Squibb donde se establece un descuento sobre el precio de nivolumab e ipilimumab, haciendo costo-efectiva la terapia. Provocando que estas recomendaciones dependan del contexto de cada país y no sean extrapolables.
- El estudio CheckMate 214, es un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, fase III, que evaluó la seguridad y eficacia de la terapia combinada de nivolumab con ipilimumab en comparación con sunitinib. El análisis interino más reciente, con 64.0% de madurez de los datos, muestra que la terapia combinada reduciría en un 34.0% el riesgo de muerte en comparación con la terapia con sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre), sin tratamiento previo (en el primer interino, con 51% de madurez de los datos, fue 37.0%). Sin embargo, los resultados son inciertos porque 1) Los análisis interinos no se realizaron con la cantidad de eventos necesarios, para los cuales se realizó el cálculo del tamaño de muestra y la corrección del alfa, aumentando el riesgo de error tipo 1; 2) Al ser un estudio de

etiqueta abierta, hay un mayor riesgo de sesgo;3) Emplearon el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox pese a no cumplir con el supuesto de HR proporcionales (cruce de curvas de Kaplan-Meier); y finalmente, 4) la diferencia entre los grupos se pierde al ser corregidos tomando en cuenta la sobreestimación calculada por Bassler et al. en estudios truncados.

- La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 8.2 meses (IC95%: 6.9-10.0) con nivolumab con ipilimumab y de 8.3 meses (IC95%: 7.0-8.8) con sunitinib (HR 0.77 IC99.1%: 0.65-0.90, $p=0.0014$). Sin embargo, los IC de las medianas de SLP de los grupos se superponen y el límite superior del IC del *Hazard ratio* está cerca a la no diferencia, restándole confiabilidad a los datos. Además, también usaron el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, pese a no cumplirse el supuesto de HR proporcionales. No obstante, pese a que la SLP figura como un desenlace planteado en la pregunta PICO, no se ha demostrado que sea un desenlace de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente.
- Los eventos adversos serios fueron mayores en el grupo que recibió nivolumab más ipilimumab en comparación con sunitinib (55.76% vs 39.81%). De la misma forma, el abandono del tratamiento por efectos adversos y las muertes relacionadas con el tratamiento, el reporte de muertes asociadas al tratamiento y los eventos adversos serios fueron mayores en el grupo de nivolumab con ipilimumab comparados con sunitinib. Hay que considerar que este análisis evaluó todos los pacientes del estudio, es decir aquellos de nivel de riesgo favorable, intermedio y pobre (pronóstico favorable, intermedio y pobre). Sin embargo, el 80% del total de pacientes enrolados tenían niveles de riesgo intermedio y pobre (pronóstico intermedio y pobre). Por esta razón, este desenlace responde de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen.
- En resumen, los resultados publicados del estudio CheckMate 214, no han demostrado un beneficio adicional del uso de nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib, respecto a la SG. De acuerdo con los resultados de calidad de vida y eventos adversos serios, se puede concluir que existe incertidumbre sobre el balance de riesgo- beneficio de la terapia combinada.
- Actualmente, se cuenta con una alternativa de tratamiento disponible en EsSalud, como sunitinib, cuyo costo anual es de S/ 104,294.4 por paciente comparado con S/ 3,399,084.56 por paciente que costaría anualmente la terapia con nivolumab más ipilimumab. Es decir, la terapia con nivolumab más ipilimumab costaría aproximadamente 32 veces más comparada con la terapia con sunitinib. Lo cual sumado a la incertidumbre sobre el beneficio neto de esta terapia hace que la opción

de nivolumab más ipilimumab no pueda ser sustentable como una opción costo-oportuna para ESSALUD.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de la terapia con nivolumab en combinación con ipilimumab para el manejo de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras, de pronóstico intermedio y pobre, sin tratamiento sistémico previo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y que son recomendadas también en las GPC incluidas en el presente dictamen.

Además, se recomienda que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGREE. 2019. «Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009, update 2017».

Barroso-Sousa, Romualdo, William T. Barry, Ana C. Garrido-Castro, F. Stephen Hodi, Le Min, Ian E. Krop, y Sara M. Tolaney. 2018. «Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *JAMA Oncology* 4 (2): 173-82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D. Walter, Gordon Guyatt, y STOPIT-2 Study Group. 2010. «Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects» *JAMA* 303 (12): 1180-1187.

Benahmed, Nadia, Jo Robays, Sabine Stordeur, Thierry Gil, Steven Joniau, Nicolaas Lumen, Laurette Renard, et al. 2015. «Renal Cancer in Adults; Diagnosis, Treatment and Follow-up».

https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_253C_Renal_cancer_summary.pdf.

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, y Ahmedin Jemal. 2018. «Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (6): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

Cella, David, Viktor Grünwald, Bernard Escudier, Hans J Hammers, Saby George, Paul Nathan, Marc-Oliver Grimm, et al. 2019. «Patient-Reported Outcomes of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib (CheckMate 214): A Randomised, Phase 3 Trial.» *Lancet Oncol* 20 (2): 297-310.

EAU, y European Association of Urology. 2019. «Renal Cell Cancer».

<https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7>.

EMA, European Medicines Agency. 2018. «Positive opinion on the change to the marketing authorisation for Opdivo (nivolumab) and Yervoy (ipilimumab) Outcome of re-examination», 2018.

Escudier, B., C. Porta, Maria I. Schmidgen, N. Rioux-Leclercq, A. Bex, V khoo, V. Grunwald, S Gillesen, y A Horwich. 2019. «Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines».

<https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma>.

Escudier, B., N. M. Tannir, D. F. McDermott, O. A. Frontera, B. Melichar, E. R. Plimack, P. Barthelemy, et al. 2017. «LBA5CheckMate 214: Efficacy and Safety of Nivolumab + Ipilimumab (N+I) v Sunitinib (S) for Treatment-Naïve Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (MRCC), Including IMDC Risk and PD-L1 Expression Subgroups». *Annals of Oncology* 28 (suppl_5). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.029>.

FDA, Food and Drug Administration. 2011. «YERVOY (ipilimumab) injection, for intravenous use». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s094lbl.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2014. «OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058lbl.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2018. «FDA Approves Nivolumab plus Ipilimumab Combination for Intermediate or Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma», 2018. <http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-combination-intermediate-or-poor-risk-advanced-renal-cell>.

Fitzmaurice, Christina, Tomi F. Akinyemiju, Faris Hasan Al Lami, Tahiya Alam, Reza Alizadeh-Navaei, Christine Allen, Ubai Alsharif, et al. 2018. «Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016». *JAMA Oncology* 4 (11). <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2706>.

Hammers, Hans J, Elizabeth R Plimack, Jeffrey R Infante, Brian I Rini, David F McDermott, Lionel D Lewis, Martin H Voss, et al. 2017. «Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study.» *J Clin Oncol* 35 (34): 3851-58.

Heng, Daniel Y. C., Wanling Xie, Meredith M. Regan, Mark A. Warren, Ali Reza Golshayan, Chakshu Sahi, Bernhard J. Eigel, et al. 2009. «Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study». *Journal of Clinical Oncology*, octubre. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.

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».

INEN, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2019. «Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2017». <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>.

Ko, Jenny J., Wanling Xie, Nils Kroeger, Jae-Lyun Lee, Brian I. Rini, Jennifer J. Knox, Georg A. Bjarnason, et al. 2015. «The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model as a Prognostic Tool in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated with First-Line Targeted Therapy: A Population-Based Study». *The Lancet. Oncology* 16 (3): 293-300. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71222-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71222-7).

Motzer, Robert J., Brian I Rini, David F McDermott, Osvaldo Arén Frontera, Hans J Hammers, Michael A Carducci, Pamela Salman, et al. 2019. «Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial». *The Lancet Oncology*, agosto. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30413-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30413-9).

Motzer, Robert J., Nizar M. Tannir, David F. McDermott, Osvaldo Aren Frontera, Bohuslav Melichar, Toni K. Choueiri, Elizabeth R. Plimack, et al. 2018. «Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma.» *The New England Journal of Medicine* 378 (14): 1277-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2019. «Clinical Practice Guidelines in Oncology : Kidney Cancer». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2018a. «Cabozantinib for Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma». 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta542>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2018b. «Tivozanib for Treating Advanced Renal Cell Carcinoma». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta512>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2019. «Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma».

pCODR, Pan-Canadian Oncology Drug Review. 2018. «Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus ipilimumab (Yervoy) for advanced renal cell carcinoma.»

Secretaría de Salud. 2013. «Guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento del Cáncer Renal en el adulto, evidencias y recomendaciones».

SMC, Scottish Medicine Consortium. 2019. «Nivolumab 10mg/ML Concentrate for Solution for Dilution (Opdivo®) SMC2153. Indication: In Combination with Ipilimumab for the First-

Line Treatment of Adult Patients with Intermediate/Poor Risk Advanced RCC.» *Scottish Medicine Consortium*.

Wallis, Christopher J D, Zachary Klaassen, Bimal Bhindi, Xiang Y Ye, Thenappan Chandrasekar, Ann M Farrell, Hanan Goldberg, et al. 2018. «First-Line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.» *Eur Urol* 74 (3): 309-21.

WHO, World Health Organization. 2017. «Peru Vital Registration - Deaths 2015 ICD10 as it appears in World Health Organization (WHO).» *WHO Mortality Database Version October 2017. Geneva, Switzerland*. <https://www.thelancet.com/lancet/visualisations/cause-of-death>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 01 agosto del 2019		Resultado
Estrategia	#1	((("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR advanced renal cell carcinoma) AND nivolumab ipilimumab combination) OR nivolumab plus ipilimumab)	177
	#2	((((metastatic renal cell carcinoma) OR advanced renal cell carcinoma) OR renal cell carcinoma metastatic) AND nivolumab plus ipilimumab[Title/Abstract]) OR nivolumab ipilimumab combination[Title/Abstract]	32
	#3	((((metastatic renal cell carcinoma) OR advanced renal cell carcinoma) OR renal cell carcinoma metastatic) OR kidney cancer) AND nivolumab) AND ipilimumab	123
	#4	#1 AND #2 AND #3	20

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 01 agosto del 2019		Resultado
Estrategia	#1	renal cell carcinoma en Título Resumen Palabra clave AND nivolumab plus ipilimumab en Título Resumen Palabra clave NOT melanoma en Título Resumen Palabra clave NOT lung en Título Resumen Palabra clave	26

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 01 agosto del 2019		Resultado
Estrategia	#1	(tw:(renal cell carcinoma)) AND (tw:("nivolumab-plus-ipilimumab"))	22