PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 060-2022

NIVOLUMAB

100 mg/10 mL y 40 mg/40 mL inyectable

CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO O METASTÁSICO ECOG 0-2 QUE HAN RECIBIDO TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA PREVIA

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio del 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***URM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – URM

Equipo Técnico Decisor - Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD),el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. NIVOLUMAB 100 mg/10 mL solución inyectable, 40 mg/40 mL solución inyectable para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico con ECOG 0-2 que han recibido terapia anti angiogénica previa. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° -2022.Lima -Perú

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4

II. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA 4

b. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA 5

b. CLASIFICACIÓN 6

c. EPIDEMIOLOGÍA 7

d. TRATAMIENTO HABITUAL 7

V. TECNOLOGIA SANITARIA A EVALUAR: NIVOLUMAB 9

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO 9

b. MECANISMOS DE ACCIÓN: 10

c. DOSIS 10

VI. TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB 10

a. SUMARIOS 10

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 11

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 12

a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO 12

b. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS 21

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 27

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS 27

b. ENSAYOS CLINICOS 28

c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 30

IX. ESTATUS REGULATORIO 31

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS 31

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIAL DE ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 31

X. COSTOS 32

a. ESTUDIOS FÁRMACO-ECONÓMICOS 32

b. PRECIOS 36

XI. RESUMEN 36

XII. CONCLUSIÓN

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN Centro) y el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN Sur), solicitan la inclusión de Nivolumab en las presentaciones de 100 mg/10 mL solución inyectable y 40 mg/40 mL solución inyectable, a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas, para el tratamiento de Carcinoma de células renales avanzado o metastásico ECOG 0-2 que han recibido terapia anti angiogénica previa. En la solicitud, las tres instituciones reportan tener 5, 5 y 12 casos al año, respectivamente.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Nivolumab solución inyectable
Formulación propuesta para revisión	Nivolumab 100 mg/10 mL solución inyectable, 40 mg/40 mL solución inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	1 RS 10 mg/mL – (18/11/2020) -Proceso de reinscripción
Alternativas de PNUME	

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con carcinoma de célula renal avanzada o metastásico ECOG 0-2, que han recibido terapia anti angiogénica previa, el tratamiento con Novilumab es más eficaz, seguro y de menor costo en comparación con la terapia de soporte o Everolimus?

P	Pacientes con carcinoma de células renal avanzado o metastásico, ECOG 0-2 que han recibido terapia anti angiogénica previa.
I	Nivolumab 240mg vía intravenosa cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable
C	Terapia de soporte, Everolimus
O	Sobrevida global, Tasa de respuesta objetiva

b. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Selección de estudios:
Los tipos de estudios a incluir en la presente revisión, se eligieron de acuerdo a la Pirámide jerárquica de evidencia científica propuesta por Haynes[1] y se consideró los siguientes:

- Sumarios y guías de práctica clínica basada en evidencia con evaluación de su calidad.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados de fase III
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de fase III
- Estudios Observacionales (cohortes, casos y control, descriptivos)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de estudios de cohorte o casos y control

Fuentes de información:
Para la búsqueda sistemática de la evidencia científica se consultaron las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre

[1] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: No se limitó a estudios publicados hasta Julio 2022.

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

CARCINOMA DE CELULAS RENAL AVANZADO

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA

El carcinoma de células renales (CCR) es una neoplasia maligna que surge del parénquima/corteza renal. La incidencia se ha incrementado con el desarrollo del diagnóstico temprano debido al uso frecuente de imágenes sensibles. A menudo es asintomático y diagnosticado incidentalmente. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han identificado al menos cuatro síndromes clínicos hereditarios.[2]

El CCR constituye un grupo heterogéneo que comprende muchos subtipos histológicos, siendo la histología de células claras el subtipo más común.[3] Es probable que la causa de la enfermedad sea multifactorial e involucre predisposición genética e influencias ambientales. Los factores de riesgo más comunes incluyen el tabaquismo, la hipertensión, obesidad y factores genéticos, como la enfermedad de von Hippel-Lindau.[4]

La evaluación del tumor primario, ganglios linfáticos regionales, metástasis a distancia y la clasificación de los subtipos histológicos son muy importantes para tomar decisiones sobre su tratamiento.[5]

Para la enfermedad temprana/local la cirugía puede ser curativa en más del 90 % de los pacientes; la vigilancia y/o la biopsia pueden ser la estrategia más adecuada en algunos pacientes con masas renales pequeñas. El riesgo de recaída a distancia sigue siendo del 30 % para el CCR resecado de forma curativa. La supervivencia relativa a 5 años de los pacientes con cáncer de riñón y pélvico renal es del 93 % con enfermedad localizada, del 69 % con enfermedad regional y del 12 % con enfermedad en etapa distante.[6]

La enfermedad metastásica ha tenido tradicionalmente una supervivencia deficiente a los 5 años. Sin embargo, en los últimos años un mayor conocimiento sobre la biología molecular del tumor ha permitido identificar algunas vías de señalización, que parecen jugar un papel

[2] BMJ Best Practice. Renal cell carcinoma. Last updated: Oct 07, 2021
[3] Dynamed. Carcinoma de células renales. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 4 de julio de 2022. https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma
[4] Dynamed. Carcinoma de células renales. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 4 de julio de 2022. https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma
[5] BMJ Best Practice. Renal cell carcinoma. Last updated: Oct 07, 2021
[6] Dynamed. Carcinoma de células renales. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 4 de julio de 2022. https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma

relevante en la progresión de estos tumores, que ha llevado a la identificación de dianas terapéuticas y a la aparición de nuevos agentes dirigidos contra ellas[7].

b. CLASIFICACIÓN

Según el estadio[8]

Los carcinomas de células renales, como la mayoría de los cánceres, generalmente se describen por etapas numéricas del I al IV.
Los tumores en estadio I y II están ubicados completamente dentro del riñón que mide > 7 cm de ancho. La cirugía para extirpar el tumor es el principal tratamiento para el CCR en estas etapas.
Los tumores en etapa III pueden haberse propagado a una vena principal o al tejido que rodea el riñón y pueden afectar un ganglio linfático cercano.
Si el CCR se ha diseminado más allá del tejido circundante e involucra a más de un ganglio linfático o se ha diseminado a otras partes del cuerpo, el cáncer se denomina metastásico (etapa IV).
El enfoque principal de las terapias farmacológicas para el CCR en estadio III y IV es prevenir o retrasar el crecimiento adicional, sin embargo, la cirugía también puede ser apropiada para extirpar los tumores primarios y secundarios. La supervivencia a cinco años es > 80 % para las personas con enfermedad en estadio I y < 10 % para las personas con enfermedad en estadio IV.[9]

Según histología celular[10]

Además del estadio tumoral, el RCC se puede clasificar por histología celular. Las variantes histológicas tienen una apariencia celular distintiva bajo el microscopio y varían según la etapa en la que es probable que se diagnostiquen, su patrón de incidencia según la edad y el sexo, y su pronóstico.
El CCR de células claras es con mucho el más común y representa alrededor de 80% de los casos de CCR. Otras variantes caen bajo el término general de célula no clara, pero varían significativamente. Dentro de estos, el CCR papilar representa alrededor del 10% de los casos, el CCR cromófobo alrededor del 5% y el carcinoma de túbulos colectores alrededor del 1%. Se han identificado varias variantes raras y alrededor del 5% de los casos no se pueden clasificar.
El pronóstico es malo si el tumor se convierte en sarcomatoide, lo que puede ocurrir en cualquiera de las variantes.[11]

Según Grupo de Riesgo[12]

---

[7] Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre. 2019
[8] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).
[9] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).
[10] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).
[11] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).
[12] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Kidney Cancer. Version 1.2023 — June 17, 2022.

Los pacientes con CCR pueden ser clasificados en grupos de riesgo mediante la combinación de factores pronósticos independientes para la supervivencia. Se han desarrollado diferentes modelos de puntuación pronostica entre ellos tenemos:

El Modelo del Memorial Sloan Kettering Cáncer (MSKCC), fue el primero que se desarrolló y se derivó de examinar los factores pronósticos en pacientes con metástasis tratados con interferón (IFN). Se ha aplicado ampliamente, incluye cinco variables: Intervalo desde el diagnóstico hasta el tratamiento de menos de 1 año, estado de rendimiento de Karnofsky (KPS) inferior al 80%, LDH sérica superior a 1,5 veces el límite superior normal (ULN), calcio sérico corregido mayor que el ULN y hemoglobina sérica por debajo del límite inferior normal (LLN). De acuerdo a esta clasificación se consideran 3 grupos.

- Bajo riesgo: Sin factores de riesgo pronostico
- Riesgo intermedio: Presentan uno o dos factores
- Alto Riesgo: Presentan tres o más de los factores

El Modelo de la International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) o modelo de Heng, fue derivado de una población de pacientes con CCR metastásico tratados con terapia dirigida a VEGF: sunitinib, sorafenib o bevacizumab más IFN. Los pacientes que recibieron inmunoterapia previa (es decir, recibieron su terapia dirigida como tratamiento de segunda línea) también se incluyeron en el análisis. El análisis identificó seis parámetros clínicos para estratificar a los pacientes, cuatro de los cinco factores de pronóstico adverso son aquellos identificados previamente por MSKCC como predictores independientes de supervivencia corta: hemoglobina inferior al LLN, calcio corregido en suero superior al ULN, KPS inferior al 80% y tiempo desde el diagnóstico inicial hasta el inicio de la terapia de menos de 1 año. Los factores adicionales e independientes validados en este modelo son el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) mayor que el ULN y plaquetas mayores que el ULN. De acuerdo a este modelo se clasifican en los siguientes grupos

- Favorable: Sin factores de riesgo favorable
- Intermedio: De uno o dos factores de riesgo pronostico
- Malo: De 3 a 6 factores de riesgo pronostico

c. EPIDEMIOLOGÍA

El CCR afecta más comúnmente a personas mayores de 60 a 70 años. Los hombres tienen el doble de probabilidades de verse afectados que las mujeres[13]
Representa aproximadamente el 3,8% de todos los cánceres nuevos y alrededor del 80%-90% de todos los cánceres de riñón.[14]
En el Perú, según la base de datos de Globocan el número estimado de casos nuevos de cáncer de riñón en el 2020, ambos sexos, todas las edades fue de 2 030 (5,6%) y número estimado de muertes fue de 810 (5,1%).[15]

d. TRATAMIENTO HABITUAL

Entre los tratamientos para CCR avanzado o metastásicos se encuentran los siguientes:

Cirugía

[13] Dynamed. Carcinoma de células renales. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 4 de julio de 2022. https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma
[14] Dynamed. Carcinoma de células renales. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 4 de julio de 2022. https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma
[15] International Agency for Research on Cancer. Gobal Cancer Observatory. Acceso a la página web 03-07-2022

Para los pacientes con CCR en etapa temprana se constituye en el estándar de atención, mientras que, para la resección de la enfermedad metastásica en candidatos quirúrgicos no existen pautas formales. Sin embargo, solo está indicada en pacientes con un buen estado funcional, particularmente si los pacientes presentan algunos sitios aislados de enfermedad distante y la nefrectomía citorreductora sigue siendo una opción para la cirugía primaria. La metastasectomía se puede realizar al mismo tiempo que la cirugía renal o en otra ocasión. La enfermedad metastásica también se puede resecar después de la recidiva de la nefrectomía con intención curativa original, en particular si la carga de recidiva de la enfermedad es baja y el paciente está en buen estado funcional. La resección de metástasis se realiza con mayor frecuencia con intención curativa y se describe mejor para lesiones pulmonares.

Radioterapia

No hay una función establecida para la radiación adyuvante en el CCR. Un metaanálisis de ensayos mostró una disminución de la falla local regional con la adición de radioterapia posoperatoria en el CCR temprano, pero sin impacto en la SG.
Se puede considerar la radiación convencional (radiación de haz externo) en casos de tumor primario, si se deja in situ, para paliar los síntomas locales. Sin embargo, la administración precisa de dosis ultra altas de radioterapia corporal estereotáctica ablativa ha demostrado ser un tratamiento eficaz, particularmente en casos de CCR oligometastásico, y es el enfoque preferido si está disponible.

Terapia Sistémica

- Quimioterapia
  La quimioterapia ha mostrado poca eficacia en el CCR metastásico. La gemcitabina y la doxorrubicina son agentes quimioterapéuticos que pueden tener alguna eficacia, particularmente en tumores con diferenciación sarcomatoide

- Inmunoterapia
  En el tratamiento para el CCR metastásico, la inmunoterapia basada en citocinas (p. ej., interferón alfa e interleucina-2) mostró respuestas moderadas a la enfermedad, pero las toxicidades del tratamiento fueron significativas. Históricamente, son las únicas terapias sistémicas que tienen alguna utilidad en el CCR metastásico y son consideradas para el tratamiento de pacientes con excelente estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] puntuación 0-1) e histología de células claras, aunque se ha sugerido que las histologías sarcomatoide también pueden beneficiarse. En la era actual de tratamientos dirigidos, el uso de inmunoterapia basada en citocinas es menos común y se limita a pacientes muy seleccionados que tienen un estado funcional excelente y una función orgánica normal.

- Terapia dirigida
  Inicialmente se han empleado agentes que afectan la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y luego agentes que afectan la vía de señalización de muerte programada 1 (PD-1) del receptor del punto de control inmunitario.
  Incluye inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (m-TOR) e inhibidores de puntos de control.

  Inhibidores de VEGF

  Los TKI diseñados para inhibir las vías del VEGF se usan para pacientes con buen estado funcional (puntaje ECOG 0-2) e histología de células claras. Existe evidencia con respecto a su uso para histologías de RCC de células no claras, pero es muy limitada y depende del subtipo. Entre los agentes Inhibidores de VEGF se incluyen

- TKI: sunitinib,pazopanib,sorafenib,axitinib,cabozantinib,Lenvatinib un VEGFR-TKI,
- Anticuerpo monoclonal:Bevacizumab

Inhibidores de m-TOR:everolimus, temsirolimus

Agentes Inhibidores de punto de control: nivolumab, pembrolizumab, avelumab e ipilimumab

Tratamiento sistémico posterior para el CCR metastásico

Debido a que el enfoque del tratamiento del CCR metastásico ha cambiado con la aprobación de los inhibidores del punto de control inmunitario como terapia de primera línea, existe una incertidumbre considerable y datos limitados sobre la terapia posterior.

Poblaciones especiales de pacientes

Los pacientes mayores (mayores de 65 o 70 años) con CCR metastásico tienen beneficios similares a los pacientes más jóvenes con tratamientos moleculares dirigidos; sin embargo, como en todos los pacientes, se debe considerar especialmente la enfermedad comórbida y la disfunción orgánica, que pueden hacer que ciertas toxicidades farmacológicas sean más probables o pronunciadas.

Consideración para ensayos clínicos relevantes

Los pacientes con RCC de células no claras deben ser considerados para ensayos clínicos relevantes cuando sea posible, al menos hasta que se acumulen más datos en estas histologías de RCC menos comunes. Algunos de estos pacientes aún pueden responder a las terapias dirigidas, y la decisión de usar estos tratamientos en esta población de pacientes debe individualizarse. Varios artículos de revisión describen consideraciones especiales para cada subtipo de células no claras, ya que demuestran biologías únicas.

Varias terapias han sido aprobadas recientemente para el tratamiento de carcinoma de células renales metastásico o avanzado pretratado, sin embargo, hay una falta de evidencia comparativa para guiar las decisiones entre ellas[16].

V. TECNOLOGIA SANITARIA A EVALUAR: NIVOLUMAB

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nivolumab, es un anticuerpo monoclonal (HuMAb) de inmunoglobulina humana G4 (IgG4), que se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.[17]

Es un Agente antineoplásico, pertenece al grupo farmacoterapéutico de anticuerpos monoclonales y anticuerpo-fármaco conjugados, inhibidores de proteína de muerte celular programada 1/ ligando de muerte 1, conocido como agente del grupo PD-1/PDL-1
Fue aprobado por la FDA en noviembre del 2015 para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado (metastásico), que han recibido cierto tipo de terapia previa, en base al programa de designación de terapia innovadora, designación

[16] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).
[17] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica del Nivolumab. 23/abril/2020

de vía rápida y estado de revisión prioritaria, un tipo de programa destinado a facilitar y acelerar el desarrollo y la revisión de ciertos medicamentos nuevos a la luz de su potencial para beneficiar a los pacientes con afecciones graves o potencialmente mortales. [18] La Agencia Europea de Medicamentos lo aprobó para la misma indicación en el 2016.

La evidencia que sustentó la eficacia de Nivolumab para su aprobación en las Agencias Reguladoras de medicamentos se basó en un solo estudio (CheckMate 025), que comparó nivolumab con everolimus en pacientes con CCR de células claras metastásico después de la progresión de la terapia previa con un Inhibidor de Tirosina Kinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR-TKI), en el que Nivolumab mostró una mediana de Sobrevida Global (SG) mejorada en comparación con everolimus (25,0 meses frente a 19,6 meses, p = 0,002).
En base a su autorización de comercialización Nivolumab se constituye en una de las alternativas entre otras autorizadas para el tratamiento de segunda línea para pacientes con CCR avanzado o metastásico.

b. MECANISMOS DE ACCIÓN:

Se une a el receptor PD-1 y bloquea su interacción con el ligando PD-1 (PD-L1) y el ligando 2 PD-1 (PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. La unión de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en células presentadoras de antígenos y pueden expresarse en tumores u otras células en el microambiente tumoral, da como resultado la inhibición de la proliferación de células T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

c. DOSIS

La dosis recomendada para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado o metastásico es de 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos

VI. TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB

Las recomendaciones de sumarios y guías de práctica clínica sobre el uso de Nivolumab en el tratamiento de Cáncer de células renales avanzado que han recibido terapia anti angiogénica previa. Se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice[19]

No recomienda en segunda línea, lo ha posicionado en primera línea en combinación con TKI.

[18] FDA-Noviembre 2015
[19] BMJ Best Practice. Renal cell carcinoma. Last updated: Oct 07, 2021

Dynamed[20]

Para pacientes con histología predominante de células claras Nivolumab es una de opciones de terapia posteriores pueden depender de la terapia de primera línea administrada.

UpToDate[21]

Para los pacientes que progresan después del tratamiento inicial con un inhibidor de VEGFR sin exposición previa a inmunoterapia. Se recomienda nivolumab (tabla 3) en lugar de otras líneas de terapia dirigida (Grado 2C), ya que nivolumab mejoró la supervivencia general sobre everolimus en este escenario.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)[22]

En la actualización de la Guía de práctica clínica sobre el uso de inmunoterapia en el carcinoma de células renales en etapa temprana y avanzada (2021), no recomienda su uso como segunda línea y no menciona recomendación luego del empleo de inhibidores de VEGF como primera línea.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOAM)[23]

Lo recomienda como una de las opciones para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado tratados previamente con uno o dos inhibidores de la tirosina quinasa anti angiogénicos. Las decisiones de usar cualquiera de los agentes pueden basarse en la toxicidad esperada y las contraindicaciones para cada fármaco, ya que se carece de datos aleatorios.

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)[24]

Esta GPC en relación al tratamiento con Nivolumab establece lo siguiente:

Los inhibidores del punto de control inmunitario que se dirigen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) en las células T, pueden aumentar una respuesta inmunitaria antitumoral y se han mostrado prometedores en una serie de indicaciones tumorales.
La histología del tumor y la estratificación del riesgo de los pacientes son importantes en la selección de la terapia. Esta GPC para el cáncer de riñón estratifican las recomendaciones de tratamiento por histología.

<u>Categorías de preferencia de la NCCN</u>
- Preferido
- Otros regímenes recomendados
- Útil en ciertas circunstancias.

Esta categorización brinda orientación sobre la selección del tratamiento ya que considera la eficacia, la seguridad, la evidencia y otros factores que juegan un papel en la selección

[20] DynaMed. management-of-advanced-renal-cell-carcinoma - Published by EBSCO Information Services. Copyright 2022. https://www.dynamed.com/management/management-of-advanced-renal-cell-carcinoma
[21] George D, Jonasch E, Atkins M, Shah S. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. UpToDate-2022
[22] B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger, N. Rioux-Leclercq, A. Bex 6. Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Annals of Oncology 30: 706–720, 2021
[23] M. Lázaro, B. P. Valderrama, C. Suárez, G. de-Velasco, C. Beato. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). Clinical and Translational Oncology (2020) 22:256–26
[24] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Kidney Cancer. Version 1.2023 — June 17, 2022.

del tratamiento. Estos factores incluyen comorbilidades preexistentes, la naturaleza de la enfermedad y, en algunos casos, la consideración del acceso a los agentes.
Nivolumab es considerado dentro de los regímenes de preferencia.

Instituto para la excelencia en el Cuidado de la salud (NICE)[25]

Nivolumab se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento en adultos con carcinoma de células renales avanzado, tratado previamente, cuando la compañía proporciona nivolumab según un acuerdo comercial.
Nivolumab prolongó la supervivencia global en comparación con everolimus, sin embargo, existe incertidumbre sobre el alcance del beneficio de supervivencia a largo plazo

Sociedad Europea de Oncología (EAU)[26]

Recomienda en la terapia de secuenciación en pacientes con CCR avanzado con tratamiento previo de TKI

Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC)[27]

Luego de la evaluación de una nueva presentación de la solicitud del fabricante el SMS bajo el proceso de fin de vida y medicamento huérfano, aceptó el uso de nivolumab en el NHS de Escocia.
En su decisión el SMC tomó en cuenta los beneficios de un Plan de Acceso de Pacientes (PAS) que mejora el costo efectividad de nivolumab y depende de la disponibilidad continua del PAS en NHS Escocia o un precio de lista equivalente o inferior.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

Motzer and RJ and et al, (2015)[28] realizaron el reporte los resultados del estudio CheckMate 025, un estudio aleatorizado, abierto, de fase 3 que **comparó** nivolumab con everolimus. La aleatorización (en proporción 1:1) se realizó, con estratificación según región (Estados Unidos o Canadá, Europa Occidental y el resto del mundo), grupo de riesgo pronóstico según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y el número de regímenes previos de terapia anti angiogénica (uno o dos). Según el riesgo pronóstico de MSKCC se calificó de cero (riesgo favorable), uno (riesgo intermedio) o dos o tres (riesgo bajo) de acuerdo a los siguientes factores pronósticos: anemia, hipercalcemia y mal estado funcional. La medida de resultado primaria fue Sobrevida Global (SG) y las medidas de resultados secundarios incluyeron Tasa de Respuesta Objetiva, Sobrevida Libre de Progresión (SLP), asociación entre la SG y la expresión tumoral de PD-L1, y la incidencia de eventos adversos. Los eventos adversos se calificaron de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0. Se determinó la calidad de vida mediante la evaluación del estado funcional aplicando el cuestionario que mide el Índice de síntomas de cáncer de riñón - Síntomas relacionados con la enfermedad (FKSI-DRS). Este cuestionario consta de

[25] NICE. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma (TA417). Technology appraisal guidance Published: 23 November 2016.
[26] Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma U. European Association of Urology 2022
[27] The Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion. Re-Submission. 05 May 2017
[28] R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J med 373;19 nejm.org November 5, 2015

nueve preguntas específicas de los síntomas que incluyen: falta de energía, dolor, pérdida de peso, dolor óseo, fatiga, disnea, tos, fiebre y hematuria. El rango de puntuación es de 0 a 36, siendo 36 la mejor puntuación posible (sin síntomas) y 0 la peor puntuación posible (todos los peores síntomas). Se planificó realizar un análisis intermedio de los resultados después de que ocurrieran el 70% de muertes requeridas (398/569). Para el análisis final; el límite de parada se derivó sobre la base del número de muertes con el uso de una función de gasto alfa de O'Brien-Fleming que proporcionó un poder del 90 % para detectar un Hazard Ratio de 0,76. La SG provisional se proyectó a un nivel de significación nominal de 0,0148; si los resultados para la SG fueran significativos a ese nivel, el estudio podría detenerse por recomendación del comité de seguimiento de datos y declararse positivo para la eficacia. En este caso el análisis intermedio se considerará como el análisis final. En julio de 2015, el estudio se detuvo antes de tiempo porque una evaluación realizada por el comité independiente de monitoreo de datos concluyó que el estudio había alcanzado resultados significativos para la SG. El estudio fue diseñado por los autores en colaboración con el patrocinador del medicamento y el apoyo para la Redacción médica, fue financiado por el patrocinador. Los principales resultados reportados en este estudio son los siguientes.

Población de estudio

Desde octubre de 2012 hasta marzo de 2014, se asignaron aleatoriamente un total de 821 pacientes de 146 centros de atención, en 24 países de América del Norte, Europa, Australia, América del Sur y Asia.

Se trataron a 803 de los 821 pacientes que se aleatorizaron: 406 en el grupo de nivolumab y 397 en el grupo de everolimus.

En el corte de datos (junio de 2015), el 17% (67/406) en el grupo de nivolumab y 7 % (28/397) de los 397 pacientes en el grupo de everolimus continuaron recibiendo tratamiento. El período mínimo de seguimiento fue de 14 meses. El motivo principal de la interrupción del tratamiento fue progresión de la enfermedad en el 70% (285/406 pacientes) en el grupo de nivolumab y 69 % (273/397 pacientes) en el grupo de everolimus. Las características demográficas y clínicas de los pacientes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento; la mayoría de los pacientes (72%) había recibido un régimen previo de terapia anti angiogénica para carcinoma renal avanzado.

Sobrevida Global (SG)

La mediana de SG fue de 25,0 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 21,8 a no estimable) en el grupo de nivolumab y de 19,6 meses (IC del 95 %, 17,6 a 23,1) en el grupo de everolimus.

La tasa de mortalidad fue del 45% (183/410) en los pacientes asignados aleatoriamente para recibir nivolumab y en el 52% (215 /411) de los pacientes asignados aleatoriamente para recibir everolimus.

El HR de muerte (por cualquier causa) con Nivolumab versus everolimus fue de 0,73 (IC del 98,5 %, 0,57 a 0,93; p = 0,002), cumpliendo con el criterio preespecificado de superioridad.

En el análisis de SG de los subgrupos preespecificados que incluye los definidos según la región, puntuación pronóstica MSKCC y el número de regímenes previos de terapia anti angiogénica, se observa beneficio en la SG a favor de nivolumab en algunos de los subgrupos en otros el beneficio fue similar entre Nivolumab y Everolimus que se describen a continuación:

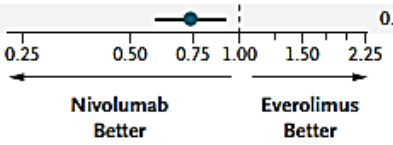
- Subgrupo de puntuación pronóstica MSKCC favorable (HR= 0.89 IC 95% 0.59-1.32)

- Subgrupo de pacientes con 2 regímenes de tratamiento previo (HR= 0.89 IC 95% 0.61-1.29)
- Subgrupo de la región de Europa Occidental y el resto del mundo (HR= 0.86 IC 95% 0.63-1.16) y HR= 0.78 IC 95% 0.51-1.20 respectivamente).

En los demás subgrupos de estudios se observa un similar comportamiento en relación al beneficio en SG entre los grupos de estudio.
En la siguiente tabla se muestran los resultados del Análisis de subgrupos

Subgroup Analyses of Overall Survival

Subgroup	Nivolumab	Everolimus	Unstratified Hazard Ratio for Death (95% CI)
	no. of events/total no.		
Overall	183/410	215/411	0.76 (0.62–0.92)
MSKCC prognostic score			
Favorable	45/145	52/148	0.89 (0.59–1.32)
Intermediate	101/201	116/203	0.76 (0.58–0.99)
Poor	37/64	47/60	0.47 (0.30–0.73)
Previous antiangiogenic regimens			
1	128/294	158/297	0.71 (0.56–0.90)
2	55/116	57/114	0.89 (0.61–1.29)
Region			
United States or Canada	66/174	87/172	0.66 (0.48–0.91)
Western Europe	78/140	84/141	0.86 (0.63–1.16)
Rest of the world	39/96	44/98	0.78 (0.51–1.20)
Age			
<65 yr	111/257	118/240	0.78 (0.60–1.01)
≥65 to <75 yr	53/119	77/131	0.64 (0.45–0.91)
≥75 yr	19/34	20/40	1.23 (0.66–2.31)
Sex			
Female	48/95	56/107	0.84 (0.57–1.24)
Male	135/315	159/304	0.73 (0.58–0.92)

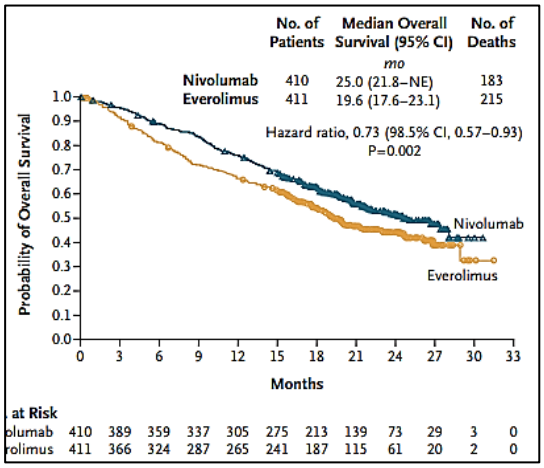


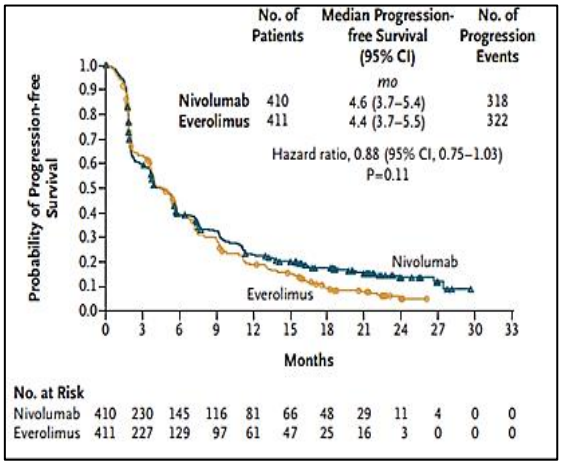
<u>Sobrevida Libre de Progresión (SLP)</u>

La mediana de SLP fue de 4,6 meses (IC del 95 %, 3,7 a 5,4) en el grupo de nivolumab y de 4,4 meses (IC del 95 %, 3,7 a 5,5) en el grupo de grupo de everolimus.

El HR fue = 0,88; con un IC del 95 % de 0,75 a 1,03; un valor de p = 0,11 que indica no diferencias significativas entre los dos medicamentos de estudio.

En los siguientes gráficos se muestran las curvas de Kaplan Meyer para SG y SLP





Expresión de PD-L1

La expresión tumoral de PD-L1 fue cuantificable en las muestras previas al tratamiento, el 92% (756/821) de los pacientes aleatorizados, en el 90% (370/410) de los pacientes en el grupo de nivolumab y en el 94 % (386 /411) de los pacientes en el grupo de everolimus.

Del total de pacientes con expresión cuantificable de PD-L1, el 24 % (181/756) presentaron una expresión del 1 % o más, y el 76 % (575/756) menos del 1 %.

Entre los pacientes con una expresión de PD-L1 del 1 % o más, la mediana de SG fue de 21,8 meses (IC del 95 %, 16,5 a 28,1) en el grupo de nivolumab y de 18,8 meses (IC del 95 %, 11,9 a 19,9) en el grupo de everolimus y el Hazard Ratio 0=79; IC del 95 %, 0,53 a 1,17. Estos resultados permite observar que no existe diferencias significativas entre los medicamentos de estudio.

Entre los pacientes con menos del 1 % de expresión de PD-L1, la mediana de SG fue de 27,4 meses (IC del 95 %, 21,4 a no estimable) en el grupo de nivolumab y de 21,2 meses (IC del 95 %, 17,7 a 26,2) en el grupo de everolimus y el HR= 0,77; IC del 95 %, 0,60 a 0,97).

Se observaron resultados similares entre los pacientes con una expresión de PD-L1 del 5 % o más, en comparación con los pacientes con una expresión de PD-L1 inferior al 5 %, aunque la interpretación de estos datos está limitada por el pequeño número de pacientes con una expresión del 5 % o más.

Calidad de vida

La tasa de finalización del cuestionario FKSI-DRS fue del 80 % o superior durante el primer año del estudio. La mediana de la puntuación de calidad de vida del FKSI-DRS fue de 31,0 en ambos grupos de tratamiento al inicio del estudio. Los cambios medios desde el inicio en la puntuación FKSI-DRS en el grupo de nivolumab aumentaron con el tiempo y difirieron significativamente de los cambios medios en el grupo de everolimus en cada punto de evaluación hasta la semana 104 (p<0,05).

Terapia posterior

Entre los 821 pacientes que se aleatorizaron, 227 de los 410 pacientes (55 %) del grupo de nivolumab y 260 de los 411 pacientes (63 %) del grupo de everolimus recibieron tratamiento sistémico posterior. Los agentes terapéuticos más utilizados tras el tratamiento con nivolumab fueron everolimus (105 pacientes, 26%), axitinib (99 pacientes,

24 %) y pazopanib (37 pacientes, 9 %). Los agentes más comunes utilizados después del tratamiento con everolimus fueron axitinib (149 pacientes, 36 %), pazopanib (64 pacientes, 16 %) y sorafenib (38 pacientes, 9 %).

La terapia anti-PD-1 se administró como terapia posterior a 7 pacientes en el grupo de everolimus

Motzer RJ and et al, (2020)[29], reportaron un análisis actualizado y ampliado con un seguimiento mínimo extendido de 64 meses para pacientes tratados con nivolumab o everolimus en el CheckMate 025**.** Los resultados fueron los siguientes:

Población de estudio

En la fecha de corte de agosto de 2019, el 24,6 % (100) de los pacientes asignados al grupo de nivolumab y el 16.4% (65) de los asignados a everolimus aún estaban vivos. El 2.5% (10) de los pacientes en el brazo de nivolumab y el 0.5% (2) en el brazo de everolimus aun continuaban recibiendo tratamiento. El principal motivo de interrupción del tratamiento en ambos brazos fue la progresión de la enfermedad (78,1 % en el brazo de nivolumab y 74,1 % en el brazo de everolimus).

El porcentaje de pacientes del brazo de everolimus que pasaron al grupo de nivolumab fue del 16.4% (65 pacientes). Los pacientes elegibles fueron un grupo muy selecto que progresaron a la terapia con everolimus y estaban lo suficientemente saludables como para comenzar el tratamiento con nivolumab.

Sobrevida Global

La SG de nivolumab en comparación a everolimus alcanzó un HR= 0,73; IC del 95 %, 0,62-0,85; p< 0,0001.

Las probabilidades de SG con nivolumab y everolimus respectivamente fueron:

- A 36 meses: 39 % (95 % IC, 34 %-44 %) y 30 % (95 % IC, 25 %-34 %)
- A 48 meses: 30 % (95 % % IC, 25%-34%) y 23% (95% IC, 19%-27%)
- A 60 meses: 26% (95% IC, 21%-30%) y 18% (95% IC, 14%-22 %)

En relación a las probabilidades de SG de acuerdo al tiempo de seguimiento se observa una diferencia del 9%, 7% 8% respectivamente, entre ambos tratamientos, lo que indicaría una reducción en la mortalidad del 7- 9% de Nivolumab en relación a everolimus, no manteniéndose la reducción del 27% observado en el HR de SG.

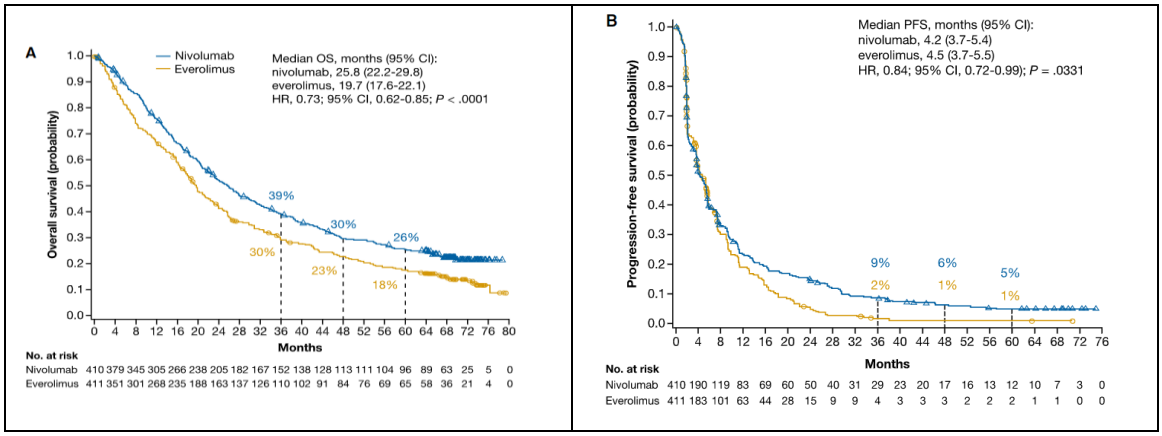
Sobrevida libre de Progresión (SLP)

La SLP con nivolumab y everolimus fue similar durante 6 meses
Las probabilidades de SLP con nivolumab y everolimus respectivamente fueron
A 36 meses: 9 % (95 % IC, 6 %-12 %) y 2 % (95 % IC, 1 %-4 %)
A 48 meses: 6 % (95 % % IC, 4%-9%) y 1% (95% IC, 0%-3%)
A 60 meses: 5% (95% IC, 3%-8%) y 1% (95% IC, 0%-3 %).

Las diferencias entre ambos tratamientos son de 7,5 y 4% según el tiempo de seguimiento respectivamente, indicando que la diferencia de pacientes con Sobrevida Libre de enfermedad tratados con nivolumab en comparación a los tratados con Everolimus estuvo en el rango del 7 al 4%.

[29] Dr. Robert J. Motzer; Bernardo Escudier; Saby George; Hans J. Hammers, Sandhya Srin and et al, Nivolumab versus everolimus en pacientes con enfermedad renal avanzadaCarcinoma de células: resultados actualizados con seguimiento a largo plazo del ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, fase 3 CheckMate 025. Cáncer15 de septiembre de 2

En los siguientes gráficos se muestras las curvas de Kaplan Meyer para la SG y SLP de Nivolumab en comparación a Everolimus.



<u>Pacientes que cruzaron a Nivolumab</u>

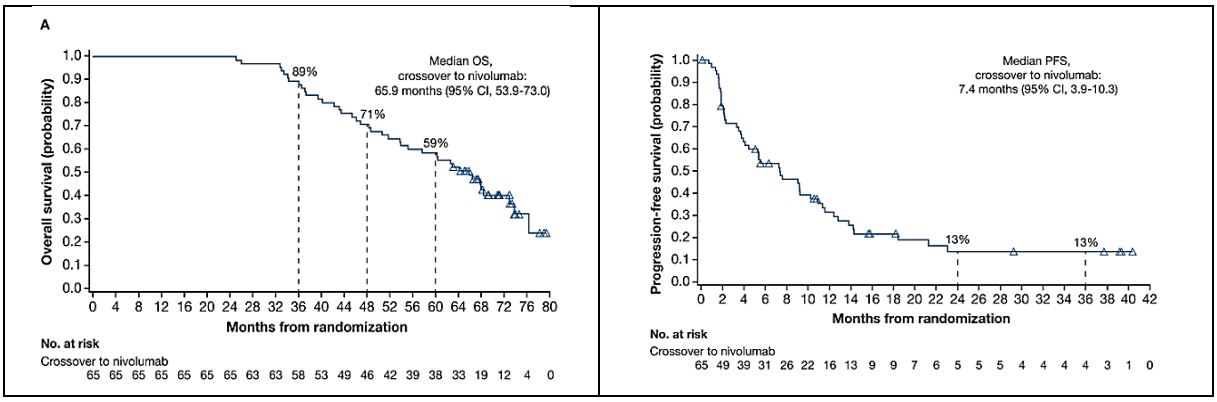
- Sobrevida Global: Entre los 65 pacientes que pasaron a nivolumab, las probabilidades de SG a 36, 48 y 60 meses desde la aleatorización del estudio inicial fueron del 89 %, 71 % y 59 %, respectivamente.

  De acuerdo a estos resultados se puede observar que las probabilidades de SG de los pacientes que migraron al grupo de nivolumab van en disminución legando a los 5 años (60 meses) con el 59% de los pacientes que migraron, que aún estaban vivos. La Curva de Kaplan Meyer muestra que a partir de los 5 años las probabilidades de SG disminuyeron en menor tiempo y a los 6 años y 8 meses (80 meses en total) todos los pacientes fallecieron. Ver gráfica más adelante.

  En el momento del análisis de los 5 años de seguimiento,10,8% (7) pacientes que pasaron de everolimus a nivolumab continuaron recibiendo tratamiento. Los principales motivos de interrupción fueron progresión de la enfermedad (69,2 %) y toxicidad con nivolumab (10,8 %).

- Sobrevida Libre de Progresión: La probabilidad de SLP fue del 13 % (IC del 95 %, 6,0 % - 25,0 %) a los 24 y 36 meses después del cruce en esta población.

En las siguientes gráficas se muestran las curvas de Kaplan Meyer para SG y SLP de los 65 pacientes que cambiaron de everolimus a nivolumab.



Calidad de vida

Las evaluaciones post basales de la CVRS no tenían datos de resultados informados por los pacientes desde las semanas 4 a la 228 y la semana 236 para nivolumab y desde las semanas 4 a la 120 y la semana 132 para everolimus. El cambio promedio desde el inicio (definido como un cambio promedio en la puntuación FKSI-DRS ≥ 2) mejoró en las semanas 56, 68, 104, 112, 116, 124, 144, 164 y 176 para los pacientes en el brazo de nivolumab. El cambio medio desde el inicio se mantuvo igual o se deterioró para los pacientes en el brazo de everolimus.

En relación a estos resultados debido a la falta de datos para nivolumab y everolimus, no se puede establecer si existe beneficio en la CVRS en cada grupo de tratamiento así como y entre los grupos.

Terapia posterior

Se observó que recibieron tratamiento anticanceroso sistémico posterior el 67.3% (276 pacientes) en el brazo de nivolumab y el 72.0% (296 pacientes) en el brazo de everolimus (incluidos los del brazo de everolimus que pasaron a la fase de extensión de nivolumab) recibieron.

La mediana de tiempo desde la última dosis del fármaco del estudio hasta la terapia sistémica posterior fue de 7,9 semanas (IC del 95 %, 6,1 a 9,0 semanas) con nivolumab y de 5,1 semanas (IC del 95 %, 4,3 a 6,0 semanas) con everolimus.

Las terapias sistémicas posteriores más comunes fueron las siguientes:

- En el grupo de nivolumab. - Everolimus en el 34,9% (143 pacientes), axitinib en el 33,4% (137 pacientes), cabozantinib en el 14,1 % (58 pacientes) y pazopanib en el 12,2% (50 pacientes).
- En el brazo de everolimus. - axitinib en el 41,1% (169 pacientes), nivolumab en el 26,0% (107 pacientes), incluidos los pacientes que habían cruzado a nivolumab, pazopanib en el 19,0% (78 pacientes), sorafenib en el 9% (45 pacientes) y sunitinib en el 11% (46 pacientes).
- Entre los pacientes que cambiaron a nivolumab. - axitinib 56,9% (37 pacientes), pazopanib en el 24,6% (16 pacientes), cabozantinib en el 18,5% (12 pacientes) y sunitinib 21,5% (14 pacientes).

Cella D and et al (2016), realizaron un estudio con la finalidad de evaluar los cambios en la Calidad de Vida Relacionada con la salud (CVRS) a través del tiempo entre y dentro de los brazos de nivolumab y everolimus medicamentos empleados para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado. Se emplearon dos cuestionarios: Uno de ellos empleado para la "Evaluación funcional de la terapia mediante el índice de síntomas de cáncer renal y síntomas relacionados con la enfermedad" conocido como FKSI-DRS y el segundo para la evaluación global de la CVRS de 5 dimensiones (EQ-5D). También se evaluó la asociación entre las puntuaciones iniciales de la CVRS y la SG para toda la cohorte del estudio. La CVRS se evaluó en todos los pacientes aleatorizados que tenían una evaluación inicial y al menos una evaluación posterior a la inicial. Se preespecifico valores para definir una diferencia importante (DI) en la mejora de la CVRS para cada uno de los cuestionarios:

- Para FKSI-DRS: un cambio de al menos 2 puntos desde el inicio (3 puntos como un umbral adicional) se considera una DI. Un aumento de la DI desde el inicio indicó una mejora clínicamente significativa en la CVRS, mientras que una disminución de la DI desde el inicio indicó una progresión o un deterioro clínicamente significativo en la CVRS.

- Para EQ-5D: un cambio desde el inicio de 0,08 puntos para la puntuación del índice de utilidad y de 7 puntos para la puntuación de la escala analógica VAS se considera una DI. Un cambio ≥0,08 indica una mejora clínicamente significativa en el índice de utilidad y ≥7 indica una mejoría clínicamente significativa en la VAS.

Los principales resultados reportados en este estudio fueron los siguientes:

Respuesta al cuestionario

De los pacientes que fueron aleatorizados a los dos grupos de tratamiento (nivolumab o everolimus) el 86% (706/821) respondieron los cuestionarios, en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con nivolumab el 88 % (362/410) y en el grupo tratado con everolimus el 84% (344/411).

Al final del tratamiento, en ambos brazos, la mayoría de los pacientes que interrumpieron el tratamiento lo hicieron por progresión de la enfermedad.

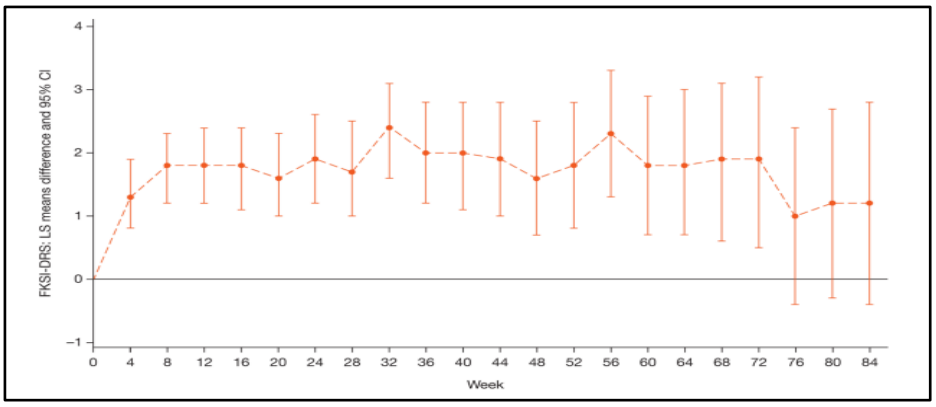
Valores basales

Entre los pacientes con evaluaciones de CVRS al inicio del estudio, las puntuaciones medias de la CVRS fueron similares para nivolumab y everolimus (FKSI-DRS= 30,2 [DE 4,4] y 30,1 [DE 4,8], índice de utilidad EQ-5D= 0,78 [DE 0,24] y 0,78 [DE 0,21], y EQ-5D VAS = 73,3 [DE 18,5] y 72,5 [DE 18,7], respectivamente.

Calidad de vida

Evaluación con FKSI-DRS

- Cambio desde el inicio entre los grupos de tratamiento (nivolumab vs everolimus). La diferencia media en la mejora en la CVRS entre ambos grupos alcanzo un valor de 1,6 (IC del 95 % 1,4–1,9 p<0,001).
  Sin embargo, esta diferencia no supera el valor de 2 y su umbral adicional de 3 pre especificada para este estudio como cambio en la CVRS clínicamente significativa,
- En el modelo longitudinal de efectos mixtos de medidas repetidas (MMRM) para analizar y confirmar las diferencias entre los brazos de tratamiento para todos los elementos individuales del cuestionario FKSI-DRS observados en los resultados descriptivos, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 84 fue de 1,7 [1,2–2,1]) y la diferencia de medias estandarizada según la g de Hedges fue igual a 0.4 (IC del 95 %0,3–0,6) p<0·001(ver tabla FKSI-DRS más adelante).
  En la siguiente figura se muestra el análisis MMRM sobre el cambio en la CVRS expresado en diferencia de medias cuadráticas mínimas e intervalo de confianza del 95 % a lo largo del tiempo entre los brazos de tratamiento según



- Los análisis estadísticos descriptivos de los ítems individuales del FKSI-DRS demostraron diferencias (p≤0·03) a favor de nivolumab en falta de energía, dolor,

pérdida de peso, dolor óseo, fatiga, hematuria, disnea, tos y fiebre. Los análisis MMRM demostraron una diferencia (p<0,05) para todos los ítems individuales de FKSI-DRS observados en los resultados descriptivos, excepto para el dolor óseo (p=0,678).

-

En la siguiente tabla se muestra el análisis FKSI-DRS según ítem individual

***Supplemental Table 4:* FKSI-DRS item-level analysis**

	Nivolumab versus everolimus* (Descriptive analysis)	Nivolumab versus everolimus (MMRM analysis)	
Domains	Difference in mean change (95% CI); p-value	Difference in mean change (95% CI); p-value	SMD as Hedges' g (95% CI)
FKSI-DRS sum score†	1·6 (1·4–1·9); <0·001	1·7 (1·2–2·1); <0·001	0·4 (0·3–0·6)
Lack of energy‡	−0·34 (−0·39 to −0·29); <0·001	−0·32 (−0·43 to −0·21); <0·001	−0·33 (−0·48 to −0·18)
Pain‡	−0·10 (−0·16 to −0·05); <0·001	−0·14 (−0·24 to −0·03); 0·011	−0·15 (−0·30 to 0·00)
Losing weight‡	−0·24 (−0·27 to −0·20); <0·001	−0·28 (−0·36 to −0·20); <0·001	−0·40 (−0·56 to −0·25)
Bone pain‡	−0·05 (−0·10 to −0·01); 0·023	−0·02 (−0·11 to 0·07); 0·678	−0·02 (−0·17 to 0·12)
Fatigue‡	−0·31 (−0·36 to −0·25); <0·001	−0·30 (−0·41 to −0·19); <0·001	−0·31 (−0·46 to −0·16)
Dyspnoea‡	−0·31 (−0·36 to −0·27); <0·001	−0·28 (−0·39 to −0·18); <0·001	−0·31 (−0·46 to −0·16)
Cough‡	−0·23 (−0·27 to −0·19); <0·001	−0·23 (−0·33 to −0·13); <0·001	−0·27 (−0·42 to −0·12)
Fevers‡	−0·05 (−0·07 to −0·03); <0·001	−0·08 (−0·12 to −0·03); 0·001	−0·21 (−0·36 to −0·06)
Blood in urine‡	−0·02 (−0·03 to −0·01); 0·002	−0·03 (−0·05 to −0·00); 0·045	−0·13 (−0·28 to 0·02)

*Between-treatment group p-value based on independent samples *t*-test.
†Scores range from 0–36, with higher scores indicating better functioning.
‡Item values range from 0–4 with lower scores indicating better functioning.
CI=confidence interval; FKSI-DRS=Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index–Disease Related Symptoms; SD=standard deviation; SMD=standardised mean difference.

En la tabla se observa el análisis mediante estadísticas descriptivas y el modelo de MMRM, ambos expresan los resultados en función de la probabilidad p valor, (significancia estadística). El MMRM incluye al estadístico "g de Hedgs", muy utilizado para medir la diferencia en el efecto entre dos grupos de tratamiento. Según este estadístico los valores de 0 y 0.19, se interpretan como de no efecto o que la diferencia es intrascendente; de 0.2 a 0.49, diferencia pequeña; de 0.5 a 0.79, diferencia moderada; de 0.8 a 1.29, gran diferencia; y ≥ 1.3, diferencia muy grande.[30]

En el análisis estadístico descriptivo, si bien las diferencia en el cambio de CVRS del basal alcanzan significancia estadística a favor de nivolumab, para el resultado global del cuestionario a así como para los ítem específicos, estas diferencias no alcanzaron el valor preespecificado de una Diferencia Importante (DI) clínicamente significativa

En el análisis de MMRM igualmente se observa diferencias estadísticas significativas para el valor global del cuestionario, así como para la mayoría de los elementos específicos de la enfermedad evaluados a excepción de dolor óseo, sin embargo, la medida del efecto de acuerdo a la g de Hedgs muestra que la diferencia en entre Nivolumab y everolimus es pequeña para algunas variables e intrascendente para otras (dolor, dolor óseo y sangre en la orina).

<u>Evaluación de la calidad de vida según EQ-5D y EQ-5D VAS</u>

- Cambio desde el inicio entre los grupos de tratamiento (nivolumab vs everolimus)
  Las puntuaciones medias fueron similares al inicio del estudio. Los hallazgos con el índice de utilidad EQ-5D y EQ-5D VAS fueron similares a los de FKSI-DRS, aunque menos pronunciados.

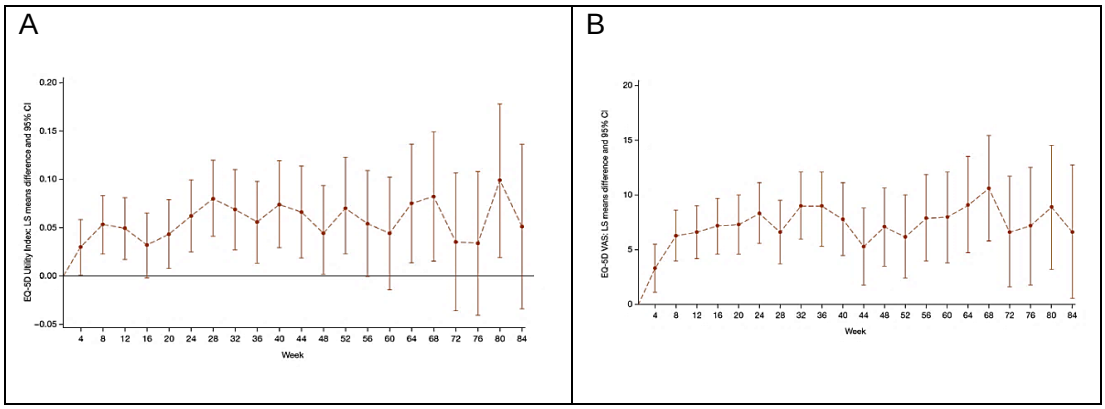
  En la evaluación mediante EQ-5D VAS, entre los grupos de tratamiento, el 53% [192/361] de pacientes tratados con nivolumab y el 39% (134/344) de pacientes

[30] Rendón-M, Zarco I, Villasís-Keever M. Métodos estadísticos para el análisis del tamaño del efecto. Rev Alerg Mex. 2021;68(2):128-136.

tratados con everolimus (p=0,001) experimentaron una mejora clínicamente significativa en la CVRS y un tiempo más breve a la mejora (6·5 meses [3·9–12·2] vs 23·1 meses [15·4–NE]; p= 0·005; HR=1·37 (1·10–1·71).

En la evaluación mediante puntuaciones de utilidad EQ-5D no se presentaron diferencias en la proporción de pacientes que experimentaron una mejora clínicamente significativa en la CVRS (p=0,07) o el tiempo hasta la mejora (p=0,863).

- En el análisis con el MMRM para el índice de utilidad EQ-5D, la diferencia del cambio en CVRS entre los brazos de nivolumab y everolimus, desde el inicio hasta el final del seguimiento fue de 0,04 (IC 95 %, 0,02–0,07), p<0,001. (consulte el apéndice p12). Con EQ-5D VAS, la media de las diferencias entre los brazos de nivolumab desde el inicio hasta el final del seguimiento fue de 5·7 (IC 95% 3·8–7·7), p<0·001).
  En las siguientes figuras se muestran las diferencias del cambio en CVRS desde el inicio y a través del tiempo de seguimiento entre nivolumab y everolimus según análisis MMRM para EQ-5D utilidad (A) y EQ-5D VAS (B)



De acuerdo a los resultados las diferencia en el cambio de CVRS entre nivolumab y everolinus según los dos cuestionarios aplicados, no serían clínicamente importantes ya que no se encuentran dentro de los valores preespecificado para una Diferencia Importante clínicamente significativa (DI preespecificada para EQ-5D un cambio ≥0,08 y para EQ-5D VAS un cambio de ≥7).

- Análisis descriptivo de los ítems individuales del EQ-5D
  En este análisis se observó diferencias (p<0·05) a favor de nivolumab para la movilidad, actividad y ansiedad, pero no para el autocuidado o el dolor

<u>Correlación en SG y Calidad de vida</u>
En un análisis exploratorio, se observó una correlación positiva entre las puntuaciones iniciales de CVRS y la SG para toda la población del estudio (n=705) para el FKSI-DRS (coeficiente de correlación, 0·27; p≤0·001), utilidad EQ-5D (0·24, p≤0·001), y EQ-5D EVA (0·26, p≤0·001).

El coeficiente de correlación obtenido indica baja correlación entre SG y Calidad de vida.

b. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

Eduards and et al, (2018)[31] del Grupo de Evaluación de Tecnología BMJ (AG**),** realizaron una ETS, con la finalidad de evaluar la eficacia clínica y el costo-efectividad de axitinib,

[31] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).

cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib y la mejor atención de apoyo (BSC) para personas con Carcinoma de Células renales metastásico o avanzado (amRCC) que fueron tratadas previamente con terapia dirigida con agentes VEGF. Realizaron una revisión sistemática de los estudios disponibles y un metaanálisis en red conocido también con el nombre de comparación de tratamientos mixtos (MTC). Inicialmente prefirieron incluir solo Estudios Controlados Aleatorios (ECA), sin embargo, considerando que no se vinculaban todos los tratamientos en la red del meta análisis, decidieron incluir estudios que no fueran ECA para vincular axitinib y sunitinib en la evaluación de los resultados primarios. También se incluyeron estudios que compararon tratamientos de interés con sorafenib. Los estudios elegibles compararon dos o más tratamientos de interés para la evaluación. Se utilizó placebo como sustituto de BSC.

La medida de resultados primarios fue: Sobrevida Global (SG) y la Sobrevida Libre de Progresión (SLP), mientras que la medida de resultados secundarios incluyó tasa de respuesta objetiva (ORR), eventos adversos del tratamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Se realizaron análisis de sensibilidad para los resultados de SG y SLP. Los AS incluyeron estudios observacionales, se incluyó un segundo AS que incluyó estudios que fueron clasificados en general como de riesgo crítico de sesgo para la SLP. Ningún estudio se calificó como de riesgo crítico de sesgo para la SG. La inconsistencia en las redes del metaanálisis se planificó evaluar para los diagramas que incluyeron bucles, que permitan realizar comparaciones de las estimaciones del efecto directo e indirecto. Sin embargo, esto solo fue posible en los AS para SLP y SO. Los principales resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

Se incluyeron 12 Estudios que cumplieron los criterios de inclusión de los cuales 4 fueron Aleatorizados Controlados (ECA) y 8 observacionales. Los estudios incluidos, el diseño y las intervenciones se muestran en la siguiente tabla

N°	Estudio	Intervenciones		Diseño	
				RCT	Observacional
1	AXIS	Axtinib	Sorafenib	✓	
2	RECORD-1	Everolimus	BSC	✓	
3	CHECKMATE 025	Nivolumab	Everolimus	✓	
4	M METOR	Cabozantinib	Everolimus	✓	
5	Calvani et al., 2013	Sunitinib	Sorafenib		✓
6	ESPN - 2016	Sunitinib	Everolimus		✓
7	Paglino et al., 2013	Sunitinib	Sorafenib		✓
8	Porta et al., 2011	Sunitinib	Sorafenib		✓
9	SWITCH	Sunitinib	Sorafenib		✓
10	Vogelzang et al., 2014	Everolimus	Axitinib		✓
11	Wong et al., 2014	Everolimus	Sorafenib		✓
12	Iacovelli et al., 2015	Everolimus	Sorafenib		✓

Un resumen del número de estudios incluidos por medicamento evaluado es el siguiente:

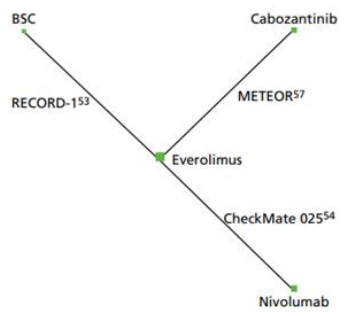
- Everolimus 7estudios (tres ECA y cuatro estudios observacionales)
- Sorafenib 7 estudios (un ECA y seis estudios observacionales)
- Sunitinib 5 estudios (estudios observacionales)
- Axitinib 2 estudios (un ECA y un estudio observacional)
- Nivolumab 1 estudio (ECA)
- BSC 1 estudio (ECA).
- Cabozantinib 1 estudio (ECA)

Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

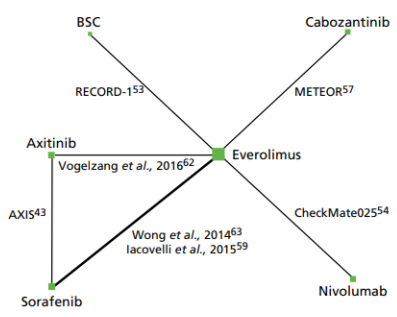
La red principal del metaanálisis incluyó solo dos estudios (RECORD-1 y METEOR) y proporciona información sobre tres tratamientos: cabozantinib, everolimus y BSC.
No fue posible generar estimaciones de SLP para nivolumab en el metaanálisis en red porque las curvas de KM sugirieron que los riesgos proporcionales (PH) no se mantuvieron para este resultado en CheckMate 025, que fue el único estudio que evaluó nivolumab en esta revisión.

Sobrevida Global (SG)

En análisis de los resultados de SG (variable primaria) (SG) en el metaanálisis en red además se incluyó un análisis de sensibilidad que incluyo estudios con Sunitib y Axitinib. En los siguientes diagramas se muestra los medicamentos que contribuyeron en las comparaciones mediante el metaanálisis en red para el análisis primario de SG y para el AS.



Network diagram for OS primary analysis.



Network diagram for OS SA

La Red de Metaanálisis (MTC) para la evaluación de SG incluyó tres ECA con cuatro intervenciones: cabozantinib, everolimus, nivolumab y BSC, siendo Everolimus el comparador común para los 3 ECAS. El estudio CheckMate 025 se incluyó en el análisis debido a que la curva de Kaplan Meyer (KM) sugirió que la suposición de Hazard Ratio probable (PH) se mantiene a partir de las 6 semanas. A pesar que 6 semanas es un tiempo muy corto para el análisis de SG, se tomó la decisión pragmática de incluir CheckMate 025, particularmente dada la ausencia de fuentes alternativas de datos para nivolumab.

Los datos en el análisis de MTC para SG del estudio RECORD-1 se ajustó para el cruce utilizando el modelo de tiempo de falla estructural (RPSFTM), que preserva el rango ya que se esperaba que permitiera una estimación menos sesgada en presencia del cruce de los datos no ajustados.

No se encontró evidencia disponible de estudios de alta calidad que conecten axitinib o sunitinib a la red para el análisis de SG.

El AS para SG incluyó estudios observacionales, además de los ECA del análisis primario que permitió la comparación con axitinib. No se identificaron ECA ni estudios observacionales que informaran datos de SG sobre sunitinib, por lo que no fue posible proporcionar una estimación de su efecto sobre la SG.

Los resultados del análisis de SG no mostraron beneficios estadísticamente significativos de ningún tratamiento sobre BSC.

Los resultados del AS para SG, incluidos los datos para comparar tratamientos con axitinib, coincidieron con los del análisis primario (es decir, no hubo beneficios estadísticamente significativos de los tratamientos sobre BSC).

Hazard ratio and associated credible interval; hazard ratio < 1 favours treatment in left-hand column

	Treatment				
Treatment	BSC	Axitinib	Nivolumab	Cabozantinib	Everolimus
Everolimus	0.53 (0.22 to 1.64)	0.74 (0.56 to 0.99)	1.36 (1.12 to 1.67)	1.51 (1.22 to 1.90)	–
Cabozantinib	0.34 (0.14 to 1.11)	0.48 (0.34 to 0.71)	0.89 (0.67 to 1.22)	–	0.66 (0.53 to 0.82)
Nivolumab	0.38 (0.16 to 1.22)	0.54 (0.38 to 0.77)	–	1.12 (0.82 to 1.49)	0.73 (0.60 to 0.89)
Axitinib	0.93 (0.29 to 2.31)	–	1.87 (1.29 to 2.60)	2.07 (1.41 to 2.92)	1.36 (1.01 to 1.78)
BSC	–	1.08 (0.43 to 3.50)	2.62 (0.82 to 6.35)	2.90 (0.90 to 7.10)	1.90 (0.61 to 4.55)

Cells highlighted in green indicate statistically significant results.

Calidad de vida relacionada con la salud

Los cuatro ECA incluidos informaron datos sobre la CVRS, pero los datos no fueron adecuados para combinarlos en un metaanálisis en red. Los estudios variaron en las medidas utilizadas, los análisis realizados y no crearon una red conectada. El número de datos disponibles disminuyó significativamente a lo largo de los estudios debido a la progresión y en menor medida, a las tasas de finalización del cuestionario.

Evaluación de la calidad de evidencia

En la siguiente tabla se muestra la calidad de los Estudios Aleatorizados Controlados

	Study			
Criteria	AXIS[43]	Checkmate-025[54]	METEOR[57]	RECORD-1[53]
General risk of bias				
Sources of bias related to study characteristics				
Random sequence allocation	✓	✓	✓	✓
Allocation concealment	✓	✓	✓	✓
Blinding: participant and personnel	✗	✗	✗	✓
Outcome specific				
Overall survival				
Blinding: outcome assessment	✓	✓	✓	✓
Incomplete outcome data	✓	?	?	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	✓
Other biases	✓	✓	?	?
AEs				
Blinding: outcome assessment	✗	✗	✗	✓
Incomplete outcome data	✓	✓	✓	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	✓
Other biases	N/A	?	N/A	N/A
HRQoL				
Blinding: outcome assessment	✗	✗	✗	✗
Incomplete outcome data	✓	✓	?	✓
Selective reporting	✓	✓	✓	✗
Other biases	N/A	N/A	N/A	N/A

✗, high risk; ✓, low risk; N/A, not applicable; ?, unclear risk.

Los resultados se calificaron como de bajo riesgo de sesgo cuando todos los dominios estaban asociados con un bajo riesgo de sesgo, con riesgo de sesgo poco claro cuando uno o más dominios tenían un riesgo de sesgo poco claro y con un alto riesgo de sesgo

cuando uno o más dominios se calificaron como de alto riesgo de sesgo. Bajo estos conceptos los estudios presentan alto riesgo de sesgo.

Estudios observacionales

TABLE 6 Summary of ROBINS-I risk-of-bias assessments in non-randomised studies

	Study									
	Calvani *et al.*, 2013[58]	ESPN[55]	Iacovelli *et al.*, 2015[59]	Paglino *et al.*, 2013[60]	Porta *et al.*, 2011[61]	SWITCH[56]	Vogelzang *et al.*, 2014[62]		Wong *et al.*, 2014[63]	
Outcome	PFS	PFS	OS	PFS	PFS	PFS	PFS	OS	PFS	OS
Confounding	✗	✗	✗	✗✗	✗✗	✗	~	~	~	~
Selection	✗	~	✗	✗	✗	~	✗	✗	✗	✗
Intervention classification	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Intervention deviations	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Missing data	~	✓	✓	NI	NI	✓	✓	✓	✗	✗
Outcome measures	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✓
Outcome reporting	~	✓	✓	~	~	~	✗	✓	✗	✓
Overall judgement	✗	✗	✗	✗✗	✗✗	✗	✗	✗	✗	✗

✗✗, critical risk; ✓, low risk; ~, moderate risk; NI, no information; ✗, serious risk.

Los estudios observacionales presentan riesgo de sesgo de alto a crítico

Instituto Nacional para la Excelencia en la Atención en Salud (NICE).[32] Realizó una evaluación de tecnología sanitaria para su inclusión en el sistema de salud de Inglaterra de Nivolumab para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado previamente tratado. La empresa solicitante sustento la efectividad clínica en base al estudio Checkmate 025 que comparó Nivolumab con Everolimus y además proporcionó datos no publicados de un ensayo de fase I y fase II (CheckMate 003 y CheckMate 010 respectivamente); estos ensayos incluyeron datos de seguimiento a largo plazo sobre la mortalidad. El comité en relación a la evidencia presentada concluyó que la población general del ensayo de CheckMate 025 era similar a la de los pacientes del NHS y, por lo tanto, los resultados eran generalizables al NHS.

A pesar de que los datos del CheckMate 025 estaban inmaduros, los expertos clínicos informaron que era plausible que en el futuro se mostrara una curva de supervivencia global con una cola larga (es decir, un beneficio de supervivencia extendido) para el carcinoma de células renales tratado con nivolumab, según los resultados de nivolumab para el melanoma.

El comité al evaluar la evidencia adicional de CheckMate 003 y CheckMate 010 presentada por la compañía que mostró una supervivencia a un plazo más largo de seguimiento, mostró preocupación porque los tamaños de muestra que fueron pequeños, estableciendo que los resultados más sólidos provienen de CheckMate 025, en el que se observó que nivolumab prolongó la vida con una mediana de 5,4 meses en comparación con everolimus, sin embargo se mantiene la incertidumbre sobre el alcance del beneficio de supervivencia a largo plazo.

El estudio CheckMate 025 incluyó una combinación de personas que habían recibido tratamiento previo con uno o dos inhibidores de tirosina quinasa, sin embargo, la empresa aclaró que el efecto del tratamiento con nivolumab fue clínica y estadísticamente

[32] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance Published: 23 November 2016

significativo para ambos subgrupos. El comité concluyó que nivolumab prolongó la supervivencia global en comparación con everolimus tanto para las personas que habían recibido 1 tratamiento previo como para las que habían recibido 2 tratamientos previos. Los datos de CheckMate 003, CheckMate 010, la consulta a la empresa y la opinión de expertos clínicos apoyaron la expectativa de un beneficio de supervivencia a más largo plazo, aunque no estaba claro a cuántos pacientes en promedio esto afectaría.

Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC).[33] EL SMC realizo una ETS sobre Nivolumab para su inclusión dentro del Sistema Nacional de Salud (NHS) de Escocia en una nueva indicación: monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos del carcinoma de células renales avanzado después de una terapia previa. La evidencia para respaldar esta nueva indicación proviene del estudio CheckMate 025 (CA209-025) y en relación a los resultados el SMC sostiene lo siguiente:

- En el estudio pivotal (CheckMate 025), se demostró un aumento estadística y clínicamente significativo en la mediana de sobrevida global de 5,4 meses (6,3 meses en el análisis actualizado) para nivolumab sobre everolimus y se observó en todos los subgrupos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) consideró que este resultado era sólido en función de resultados similares de los análisis de sensibilidad. Si bien el 55 % frente al 63 % de los pacientes de los grupos de nivolumab y everolimus recibieron tratamientos posteriores respectivamente (61 % y 67 % en el análisis actualizado), la EMA no consideró que la diferencia en la supervivencia global se debiera al uso de diferentes tratamientos posteriores entre los grupos.
- En el estudio CheckMate 025, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y everolimus para la SLP. Una posible explicación podría estar relacionada con el efecto retardado de nivolumab, tal como se reportó en un estudio de melanoma en el que se observó una rápida progresión de la enfermedad en los primeros tres meses de tratamiento, aunque la supervivencia global fue más prolongada.
- En un análisis de sensibilidad de CheckMate 025 que incluyó pacientes que no habían tenido progresión de la enfermedad o que habían muerto a los seis meses, la mediana de SLP fue más larga con nivolumab que con everolimus (15,6 meses frente a 11,7 meses); estos pacientes probablemente contribuyeron al beneficio de sobrevida global que se observó con nivolumab.
- Se permitió el tratamiento más allá de la progresión confirmada por RECIST v1.1 y se produjo en el 44 % (179/406) y el 46 % (183/397) de los pacientes en los grupos de nivolumab y everolimus, respectivamente.
- Nivolumab se asoció con una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con everolimus, aunque, dado el diseño abierto del estudio, estos datos deben interpretarse con precaución.
- Para evaluar la SLP y las respuestas objetivas se utilizaron mediciones evaluadas por investigadores en lugar de evaluadores independientes. La EMA consideró que esto no era adecuado dado el diseño abierto del estudio y el alto riesgo de sesgo que influye en la evaluación de la SLP. Sin embargo, la falta de una medición RECIST basada en un comité de revisión independiente lo considero como un problema menor debido a los resultados significativos para el resultado primario de sobrevida global.
- En general, la población del estudio reflejaba a los pacientes que recibirían nivolumab en la práctica clínica: el 72 % había recibido uno y el 28 % había recibido dos tratamientos anti angiogénicos previos para el CCR avanzado que incluyeron sunitinib (59 %), pazopanib (30 %) y axitinib (12 %). Sin embargo, no hay datos de eficacia en

[33] The Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion. Re-Submission. 05 May 2017

pacientes con metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica y aquellos con histología de células no claras.

- Se observó un beneficio con nivolumab independientemente de la expresión de PD-L1. Aunque los resultados del estudio indican que los niveles más altos de expresión de PD-L1 se asociaron con una menor supervivencia en el CCR (al igual que con otros estudios), no respaldan el uso de la expresión de PD-L1 como marcador del beneficio del tratamiento en el CCR.
- Se dispone de datos a largo plazo de dos estudios de fase I/II de nivolumab (en dosis no autorizadas) en pacientes (Checkmate 003 [n=34], Checkmate 010 [n=167]) con carcinoma de células renales. Las tasas de SG a tres y cinco años en Checkmate 003 fueron del 41 % y 34 % respectivamente y la tasa de SG a tres años en Checkmate 010 fue del 35 %.
- Se realizo una suposición de equivalencia en la eficacia (SLP y SG) y en los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (utilidades) entre everolimus y axitinib. Una comparación indirecta ajustada por peso de everolimus versus axitinib proporciona alguna evidencia de eficacia similar en términos de SLP.
- Los expertos clínicos consultados por SMC consideraron que en comparación con everolimus, nivolumab es un avance terapéutico dados los resultados de SG del estudio pivotal. Sin embargo, informaron que es probable que la introducción de nivolumab tenga implicaciones para el servicio y para los pacientes, ya que requiere la administración IV cada dos semanas en comparación con everolimus, que se administran por vía oral.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

La agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 4 122) Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las de mayor frecuencia son las siguientes:

- Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
- Trastornos del sistema inmunológico: reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad (incluida reacción anafiláctica)
- Trastornos del sistema inmunológico: reacción relacionada con la perfusión hipersensibilidad (incluida reacción anafiláctica)
- Trastornos endocrinos Frecuentes hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia deshidratación, disminución de peso.
- Trastornos del sistema nervioso: cefaleas, neuropatía periférica, mareo
- Trastornos oculares: visión borrosa, ojo seco
- Trastornos oculares: visión borrosa, ojo seco
- Trastornos vasculares: hipertensión
- Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento Frecuentes colitis: estomatitis, boca seca

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, prurito vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor musculo esquelético, artralgia, artritis
- Trastornos renales y urinarios: fallo renal (incluyendo daño renal agudo)
- Muy frecuentes elevaciones de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia

Reacciones a la perfusión Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de nivolumab. En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, el tratamiento con nivolumab se debe suspender de forma permanente y administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir nivolumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

b. ENSAYOS CLINICOS

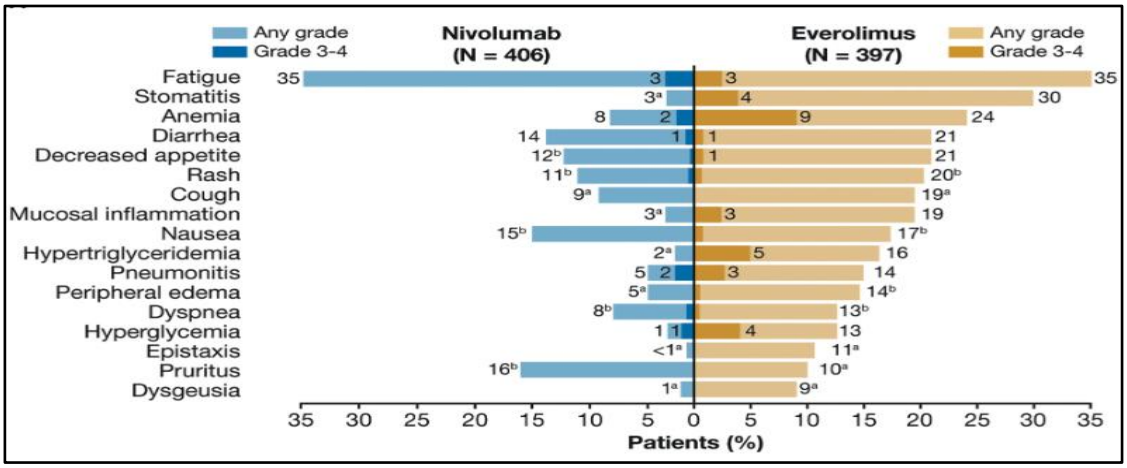
Motzer and RJ and et al, (2015)[34] realizaron el siguiente reporte de los resultados de seguridad del estudio CheckMate 025.

- Los eventos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 79 % (319/406) de los tratados con nivolumab y en el 88% (349/397) pacientes tratados con everolimus.
- Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento entre los pacientes que recibieron nivolumab incluyeron fatiga 33 % (134 pacientes), náuseas 14 % (57 pacientes) y prurito 14 % (57 pacientes) y entre los pacientes que recibieron everolimus fatiga 34 % (134 pacientes), estomatitis 29 % (117 pacientes,) y anemia 24% (94 pacientes,).
- Los eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 19% (76 /406) tratados con nivolumab y en el 37% (145/ 397) tratados con everolimus. El evento de grado 3 o grado 4 más común con nivolumab fue fatiga 2% (10) y anemia 8% (31) con everolimus.
- Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento que dieron lugar a la interrupción del tratamiento en el 8% (31/ 406) de los pacientes tratados con nivolumab y en el 13 % (397) de los pacientes tratados con everolimus.
- No se reportaron muertes por efectos tóxicos del fármaco del estudio en el grupo de nivolumab, y se informaron dos muertes en el grupo de everolimus (una por shock séptico y otra por isquemia intestinal aguda).
- El 44% (179/406) de los pacientes que recibieron nivolumab y el 46% (183/397) de los que recibieron everolimus, recibieron tratamiento más allá de la progresión inicial porque, según la evaluación del investigador, continuaron obteniendo beneficios clínicos del tratamiento.

Motzer and RJ and et al, (2020)[35]**,** en la actualización del estudio Check Mate 025, reportaron la siguiente información sobre los eventos adversos

[34] R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J med 373;19 nejm.org November 5, 2015
[35] Dr. Robert J. Motzer; Bernardo Escudier; Saby George; Hans J. Hammers, Sandhya Srin and et al, Nivolumab versus everolimus en pacientes con enfermedad renal avanzadaCarcinoma de células: resultados actualizados con seguimiento a largo plazo del ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, fase 3 CheckMate 025. Cáncer15 de septiembre de 2

- En todos los pacientes tratados, la incidencia global de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue del 80,5 % (grado 3 o 4, 21,4 %) en el grupo de nivolumab y del 88,9 % (grado 3 o 4, 36,8 %) en el grupo de everolimus.
- Los EA más comunes de cualquier grado relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron fatiga (34,7 %), prurito (15,5 %), náuseas (15,0 %) y diarrea (13,8 %).
- Los EA más comunes de cualquier grado relacionados con el tratamiento con everolimus fueron fatiga (34,5 %), estomatitis (29,5 %) y anemia (24,4 %;).
- Los EA de grado 3 o 4 más comunes relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron fatiga (2,7 %), anemia (2,0 %), aumento de la alanina aminotransferasa (1,7 %) y aumento del aspartato aminotransferasa (1,7 %).
- Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes relacionados con el tratamiento con everolimus fueron anemia (8,6 %), hipertrigliceridemia (4,5 %), estomatitis (4,3 %) e hiperglucemia (3,8 %).
- El 9,6 % (39) de pacientes del grupo de nivolumab y el 12,6 % (50) de los pacientes del grupo de everolimus se produjeron eventos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión.
- No se informaron muertes adicionales relacionadas con el tratamiento desde el análisis primario en ninguno de los brazos (ninguna en el brazo de nivolumab y 2 en el brazo de everolimus).
- Entre los pacientes que pasaron de everolimus a nivolumab, la mediana de duración del tratamiento con nivolumab fue de 8,8 meses (IC del 95 %, 6,5-11,4 meses). Se produjeron EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento en el 83,1 % de los pacientes (grado 3 o 4, 13,8 %) después del cambio de everolimus a nivolumab.



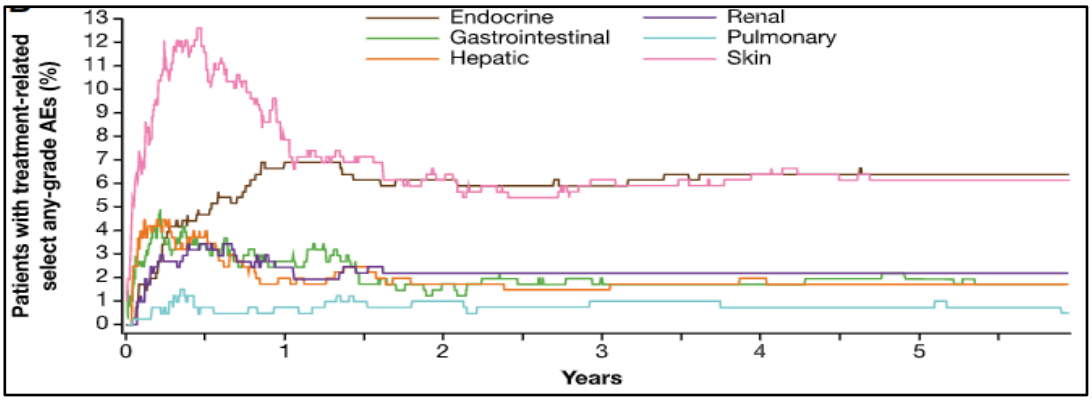
A lo largo del estudio, se produjeron EA seleccionados de cualquier grado y de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Incidencia, tiempo hasta el inicio y tiempo hasta la resolución de eventos adversos seleccionados relacionados con el tratamiento en todos los pacientes tratados con nivolumab y everolimus.

Al rastrear las clases de órganos más comunes de los EA seleccionados relacionados con el tratamiento a lo largo del tiempo, se encontró que la incidencia de la mayoría de los eventos alcanzó su punto máximo durante los primeros 7 meses de terapia, después de lo cual la incidencia disminuyó. Algunos EA seleccionados relacionados con el tratamiento endocrino requirieron tratamiento con terapia de reemplazo hormonal permanente. En el grupo de nivolumab, 11,6 % (47/406) pacientes tratados requirieron ≥40 mg de prednisona por día (o equivalente) durante una mediana de 3,14 semanas para el manejo de EA seleccionados relacionados con el tratamiento.

	Nivolumab (N = 408)		Everolimus (N = 387)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Skin				
Time to onset, median (range), weeks	9.0 (0.1-211.6)	6.4 (0.1-203.1)	2.9 (0.1-169.1)	3.1 (1.3-13.1)
n, (%)	113 (27.8)	5 (1.2)	152 (38.3)	5 (1.3)
Time to resolution, median weeks (range)	16.1 (0.1-320.3+)	3.7 (0.6-92.1+)	10.9 (0.1-225.7+)	5.0 (0.1-8.7)
n/N, (%)	87/112 (77.7)	4/5 (80.0)	132/152 (86.8)	5/5 (100.0)
Gastrointestinal				
Time to onset, median (range), weeks	10.1 (0.1-247.3)	22.1 (12.0-111.4)	3.8 (0.1-111.7)	10.8 (5.3-111.9)
n, (%)	57 (14.0)	9 (2.2)	86 (21.7)	6 (1.5)
Time to resolution, median (range), weeks	8.1 (0.1-297.6+)	3.7 (0.6-175.3+)	4.9 (0.1-303.3+)	3.0 (0.7-8.9)
n/N, (%)	50/57 (87.7)	7/9 (77.8)	77/84 (91.7)	6/6 (100.0)
Hepatic				
Time to onset, median (range), weeks	7.6 (2.0-200.4)	8.1 (2.0-202.4)	4.1 (1.0-128.3)	59.1 (8.4-109.7)
n, (%)	45 (11.3)	12 (3.0)	31 (7.8)	2 (<1.0)
Time to resolution, median (range), weeks	8.9 (1.6-154.7+)	5.6 (1.0-62.7)	8.3 (0.9-276.6+)	10.0 (3.3-16.7)
n/N, (%)	38/45 (84.4)	11/12 (91.7)	26/31 (83.9)	2/2 (100.0)
Endocrine[a]				
Time to onset, median (range), weeks	18.4 (2.1-187.6)	25.0 (3.1-42.7)	5.0 (3.1-40.1)	12.1 (12.1-12.1)
n, (%)	45 (11.1)	4 (1.0)	11 (2.8)	1 (<1.0)
Time to resolution, median (range), weeks	76.6 (1.9-297.9+)	NA (1.9-125.9+)	27.9 (0.7-207.6+)	8.1 (8.1-8.1)
n/N, (%)	20/45 (44.4)	2/4 (50.0)	6/11 (54.5)	1/1 (100.0)
Renal				
Time to onset, median (range), weeks	10.6 (4.0-79.1)	15.1 (6.3-44.1)	6.8 (1.4-130.4)	9.8 (6.6-13.0)
n, (%)	28 (6.9)	4 (1.0)	36 (9.1)	2 (<1.0)
Time to resolution, median (range), weeks	26.1 (0.6-266.6+)	1.6 (0.4-28.3+)	12.7 (0.4-289.0+)	1.2 (0.4-2.0)
n/N, (%)	19/27 (70.4)	3/4 (75.0)	27/36 (75.0)	2/2 (100.0)
Pulmonary				
Time to onset, median (range), weeks	20.0 (1.9-264.4)	15.6 (1.9-61.0)	14.1 (2.6-102.1)	14.9 (2.6-67.4)
n, (%)	21 (5.2)	6 (1.5)	70 (17.6)	14 (3.5)
Time to resolution, median (range), weeks	5.6 (1.3-258.1+)	2.9 (1.1-5.6)	8.3 (0.1-305.3+)	4.2 (1.0-32.4)
n/N, (%)	19/21 (90.5)	5/6 (83.3)	62/70 (88.6)	13/14 (92.9)

En el siguiente grafico se muestra la mediana de tiempo desde el inicio y la resolución de los EA seleccionados (relacionados con el sistema inmunitario) de Nivolumab



c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Eduards and et al, (2018)[36], reportaron que no fue posible realizar un metaanálisis en red para comparar los EA entre los estudios porque la información fue inconsistente y no hubo un número suficiente de estudios que informaran sobre cada EA individual. El riesgo de sesgo de detección fue alto para CheckMate porque las evaluaciones de seguridad fueron realizadas por investigadores que conocían la asignación del tratamiento. Sin embargo, la seguridad fue supervisada por un comité de monitoreo de datos en CheckMate 025 que puede que haya reducido el riesgo en esos estudios.

[36] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).

En la siguiente Tabla se muestra una lista de los EA de grado 3 o 4 según CTCAE notificados con mayor frecuencia dentro de cada grupo de tratamiento para cada estudio.

	Study							
	RECORD-1[33]		METEOR[37]		CheckMate 025[34]		AXIS[41]	
AE	Everolimus, % (n = 274)	BSC, % (n = 137)	Everolimus, % (n = 322)	BSC, % (n = 331)	Everolimus, % (n = 397)	Nivolumab, % (n = 406)	Axitinib, % (n = 359)	Sorafenib, % (n = 355)
Any AE, grade 3 or 4	–	–	59.9	71.0	36.5	18.7	–	–
Abdominal pain	–	–	1.5	3.6	–	–	–	–
Anaemia	13.1	5.8	16.5	5.7	7.8	1.7	–	–
Anorexia	–	–	–	–	–	–	4.2	2.0
Asthenia	–	–	2.5	4.5	–	–	4.2	2.3
Back pain	–	–	2.2	2.4	–	–	–	–
Cholesterol increased	4.0	0.0	–	–	–	–	–	–
Decreased appetite	–	–	0.9	3	1.0	0.5	4.2	2
Diarrhoea	–	–	2.2	11.5	1.3	1.2	11.1	7.6
Dyspnoea	6.9	2.9	4.3	3	0.7	0.7	–	–
Fatigue	5.1	3.6	7.5	9.1	2.8	2.5	10.3	3.9
Hand–foot syndrome	–	–	0.9	8.2	–	–	5.6	17.2
Hyperglycaemia	15.7	1.5	5.0	0.9	3.8	1.2	–	–
Hypertension	–	–	3.7	14.8	–	–	16.7	12.1
Hypertriglyceridemia	–	–	3.1	1.2	5.0	0	–	–
Hypomagnesaemia	–	–	0	4.8	–	–	–	–
Infections	9.9	1.5	–	–	–	–	–	–
Lymphopenia	17.9	5.1	–	–	–	–	–	–
Mucosal inflammation	–	–	3.4	1.5	3.0	0	1.4	0.8
Nausea	–	–	0.3	4.5	0.8	0.2	1.7	0.8
Phosphate decreased	5.8	0.0	–	–		–	–	–
Pneumonitis	4.0	0.0	–	–	2.8	1.5	–	–
Proteinuria	–	–	0.6	2.4		–	3.1	1.1
Rash	–	–	0.6	0.6	0.5	0.5	0.3	3.7
Stomatitis	4.7	0.0	2.2	2.4	4.3	0	1.4	0.3
Weight decreased	–	–	0	2.7	–	–	3.3	2.5

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), autorizó la comercialización de Nivolumab como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado que han recibido terapia anti angiogénica previa.[37]

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han aprobado a Nivolumab para el uso en monoterapia en pacientes adultos para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIAL DE ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

La 22 va Lista Modelo de la OMS vigente no incluye a Nivolumab para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado o metastásico.[38]

De acuerdo a su historial en la LME, no se ha presentado solicitud para su inclusión para el tratamiento de carcinoma de Células Renales avanzado o metastásico que han recibido terapia previa anti angiogénica.[39]

[37][37] FDA. Actualization Mayo-2022
[38] World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
[39] Organización Mundial de la Salud (OMS). eEML - Lista electrónica de medicamentos esenciales.Fecha de acceso a la página web 02-07-22

X. COSTOS

a. ESTUDIOS FÁRMACO-ECONÓMICOS

Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE). Realizo una evaluación económica en base a la información presentada por la empresa solicitante para la inclusión del producto al Sistema Nacional de Salud de Inglaterra (NHS).

El modelo económico de supervivencia que presentó la empresa estaba dividido en seis etapas en las que sé que comparaba nivolumab con axitinib, everolimus y la mejor atención de apoyo.

Al respecto de esta información NICE realizó la siguiente evaluación:

Observó las estimaciones de supervivencia global para nivolumab, debido a que no estaban claras ya los datos del ensayo CheckMate 025 eran inmaduros y el metaanálisis en red utilizado para comparar nivolumab con axitinib y la mejor atención de apoyo fue muy incierto.

En relación a la efectividad de acuerdo con la opinión clínica, el comité prefirió asumir que axitinib y everolimus tenían la misma efectividad.

Sobre los costos existió incertidumbre si el NHS incurriría en los costos de la demora dosis de nivolumab.

Para los valores de utilidad el comité prefirió usar valores iguales para axitinib, everolimus y la mejor atención de apoyo, que se incluyeron en el análisis de caso base revisado por la compañía y concluyó que era razonable utilizar los valores del estudio CheckMate 025. La Empresa no se presentó ninguna evidencia de beneficios de nivolumab para la utilidad medidos en años de vida ajustados por calidad (QALY).

Las variables de importancia en el análisis de costo efectividad incluyeron:
- Supervivencia global con nivolumab.
- La eficacia de axitinib en comparación con everolimus.
- La elección de la distribución para modelar el tiempo de parada del tratamiento

Cuando se incluyeron los descuentos confidenciales para nivolumab y axitinib, los ICER de caso base presentado por la compañía y la mayoría de las ICER de caso base revisadas por grupo de revisión de evidencia (ERG) de NICE, estaban por debajo de £50 000 por QALY ganado para nivolumab en comparación con cualquier comparador. NICE permite un aumento de ICER de hasta £ 50,000 por QALY para tratamientos que califican como atención al final de la vida

Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC)[40], realizó una evaluación económica en base a la información presentada por la empresa solicitante de la inclusión de Nivolumab al Sistema Nacional de Escocia.[41] El SMC realizó la siguiente evaluación de la información presentada

[40] The Scottish Medicines Consortium (SMC). Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion. Re-Submission. 05 May 2017

La empresa presentó un análisis de costo-utilidad que comparaba nivolumab con axitinib o everolimus en la indicación solicitada. Los valores de utilidad fueron tomados de los datos de calidad de vida obtenidos mediante el cuestionario EQ-5D en el estudio CheckMate 025 y se incluyeron en un análisis de regresión para calcular los valores de utilidad para SLP y Sobrevida Post Progresión. Se supuso que los valores de utilidad para los pacientes tratados con everolimus se generalizarían a los que recibieron axitinib. Se utilizaron valores de utilidad de 0,80 y 0,76 para pacientes sin progresión y de 0,73 y 0,70 para post progresión para pacientes tratados con nivolumab y everolimus o axitinib respectivamente. Las desutilidades por eventos adversos se aplicaron en un análisis de un solo escenario, con poco impacto en los resultados.

En el análisis se incluyeron el uso de recursos y los costos relacionados con la adquisición y administración de medicamentos, eventos adversos, manejo de enfermedades de fondo y líneas de terapia posteriores. Las tasas de eventos adversos para todos los eventos de grado ≥3 para nivolumab y everolimus se tomaron del estudio CheckMate 025.Se supuso que las tasas para axitinib eran equivalentes a las adoptadas para everolimus. El manejo de la enfermedad adoptó los recursos establecidos en la evaluación de tecnología del Instituto Nacional para la Excelencia en la Atención en Salud (NICE) para axitinib en esta indicación.

La empresa presentó un PAS y fue evaluado por el Grupo de Evaluación del Esquema de Acceso de Pacientes (PASAG) como aceptable para su implementación en el NHS de Escocia. Bajo el PAS, se ofreció un descuento simple sobre el precio de lista de nivolumab. Los descuentos de PAS están vigentes para everolimus y axitinib y estos se incluyeron en los resultados utilizados para la toma de decisiones por SMC mediante el uso de estimaciones de los precios de comparación de PAS. Los resultados presentados en las tablas a continuación no tienen en cuenta los descuentos de PAS para nivolumab, axitinib o everolimus. El SMC no puede presentar los resultados proporcionados por la empresa que utilizó estimaciones de los precios del PAS para axitinib y everolimus debido a cuestiones de confidencialidad comercial y leyes de competencia.

COSTO DE COMPARADORES RELEVANTES

Medicine	Dose regimen	Cost per 28 days (£)
Nivolumab	**3mg/kg IV infusion every two weeks**	**5,266**
Cabozantinib	60mg orally once daily continuously	4,800
Axitinib	5mg orally twice daily continuously	3,517
Everolimus	10mg orally once daily continuously	2,495

Doses are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence. Costs from DM&D on 25 January 2017. Costs do not take any patient access schemes into consideration. The median duration of nivolumab treatment in CheckMate 025 was 5.5 months. Cost for nivolumab is based on body weight of 70kg.

CASO BASE RESULTADOS USANDO LOS PRECIOS PARA TODAS LAS MEDICINAS

Treatment	Total			Incremental			ICER
	Costs	QALYs	LYs	Costs	QALYs	LYs	
Nivolumab	£92,475	2.84	4.64	-			
Axitinib	£50,300	1.69	2.55	£42,175	1.15	2.09	£36,685
Everolimus	£39,429	1.69	2.55	£53,045	1.15	2.09	£46,140

El SMC observó las siguientes limitaciones de la información presentada por la empresa:

- En la nueva información presentada por la compañía, se agregó una suposición clave de que el 50 % de los pacientes vivos en el brazo de nivolumab a los 5 años tienen la misma tasa de mortalidad que la población general. Esta suposición en el modelo

aumentó los años de vida totales estimados con nivolumab en un 37 % en comparación con los años de vida estimados en la presentación original. Los AVAC totales estimados con nivolumab aumentaron un 23%. No se proporcionaron datos clínicos adicionales a largo plazo en la nueva información presentada para respaldar esta suposición. El Comité de Nuevos Medicamentos (NDC) consideró que esta suposición puede no ser apropiada dada la falta de datos proporcionados para respaldar y que el análisis que eliminó esta suposición fue un análisis de caso base más apropiado. EL SMC señaló las preocupaciones de NDC y consideró las incertidumbres con respecto al patrón a largo plazo de los beneficios del tratamiento.

- Los resultados fueron sensibles al momento del supuesto de supervivencia en el modelo y la proporción de pacientes que se supone que tienen la misma tasa de mortalidad que la población general. El análisis de sensibilidad mostró que la aplicación de la tasa de mortalidad de la población general desde el año 7 o el año 10 en adelante en lugar del año 5 aumentó las ICER. Del mismo modo, aplicar la tasa de mortalidad de la población general al 25% de los pacientes vivos a los 5, 7 y 10 años aumentó las ICER. Cuando la suposición se eliminó por completo (es decir, utilizando la tasa de mortalidad utilizada en la presentación original basada en la extrapolación de las curvas de OS), las ICER aumentaron.

- El Comité también consideró los beneficios de nivolumab en el contexto de los modificadores de decisión del SMC que se pueden aplicar cuando se encuentran altos índices de costo-efectividad y acordó que se cumplieron varios de los criterios: una mejora sustancial en la esperanza de vida en la población de pacientes objetivo en el sometimiento y una mejora en la calidad de vida. Además, como nivolumab es un medicamento equivalente huérfano, SMC puede aceptar una mayor incertidumbre en el caso económico.

Edwards and et al (2018)[42], del Grupo de Evaluación de Tecnología BMJ (AG), realizaron un análisis económico sobre los tratamientos para cáncer de células renales en pacientes tratados previamente, en base a datos de las evaluaciones económicas publicadas, incluyendo evaluaciones realizadas por NICE, así mismo realizaron una evaluación económica de NOVO independiente.

En la evaluación económica en base a los datos publicados, para supervivencia se realizó una variedad de distribuciones para ajustar las curvas de supervivencia a los datos de SLP y SG, incluidos modelos spline flexibles basados en riesgo. Con la finalidad de identificar las curvas más plausibles, se evaluó el ajuste estadístico de estas distribuciones y se buscó la opinión clínica de expertos para validar las extrapolaciones a largo plazo.

Para los datos de recursos y los supuestos de calidad también se buscó la opinión de expertos para informar y validar con la finalidad de conseguir que el modelo refleje la práctica clínica en el Reino Unido.

La principal limitación del análisis, es la ausencia de los precios reales de los medicamentos en el NHS, una limitación que no podía evitarse debido a la confidencialidad de los descuentos otorgados al NHS. Esto limita la fiabilidad de las conclusiones, que podrían diferir notablemente si los descuentos son muy diferentes para cada uno de los fármacos del análisis.

[42] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).

- Evaluación económica de NOVO

  Se consideraron las siguientes intervenciones: axitinib (5 mg, dos veces al día), everolimus (10 mg, una vez al día), nivolumab (3 mg/kg, cada 2 semanas), cabozantinib (60 mg, al día) y BSC. Las medidas de resultados incluyeron: Sobrevida Global, Sobrevida Libre de Progresión, Eventos Adversos del tratamiento, Calidad de Vida Relacionada con la Salud. La EE se realizó desde la perspectiva del NHS y Servicios Sociales Personales (PSS). Los beneficios en salud fueron medidos en QALYs, el tipo de modelo fue de supervivencia dividida, el horizonte temporal de vida útil fue de 30 años, la duración del ciclo 2 semanas y un descuento de 3.5%. Los pacientes se modelaron utilizando el ensayo CheckMate 025 (y a través de estimaciones NMA de efectividad relativa del tratamiento). Por lo tanto, la población de este análisis refleja la del ensayo CheckMate 025.

  Se realizó una amplia gama de AS y análisis de escenarios para probar la solidez del modelo, que incluyó un análisis probabilístico utilizando 10.000 muestras de todos los parámetros adecuados, incluidas las curvas de supervivencia, lo que demostró que el modelo era muy resistente a los cambios en los parámetros.

  Los resultados del análisis costo efectividad fueron los siguientes:

  - Axitinib fue dominado por el everolimus debido a la supuesta eficacia equivalente entre ambos, lo que simplifica un análisis de decisión entre los dos tratamientos para minimizar los costos. Everolimus presento costos generales más bajos en todos los escenarios, lo que resultó en que everolimus fuera dominante.
  - Everolimus muestra mayor beneficio en comparación con BSC debido a los criterios establecidos por NICE. Si bien los altos costos de adquisición de la mayoría de los costos totales del tratamiento con Everolimus dan como resultado un ICER grande de £ 45,000, que es un 50% más alto que el umbral superior considerado para NICE, sin embargo, NICE también permite un aumento de ICER de hasta £ 50,000 por QALY para tratamientos que califican como atención al final de la vida. Para calificar la población debe tener una supervivencia esperada de < 2 años y una supervivencia mejorada con la intervención de al menos 3 meses. Everolimus puede entrar en esta categoría según los años de vida esperados predichos por el modelo de < 2 años para BSC y una ganancia de > 3 meses para everolimus.

  Para cabozantinib y nivolumab, los costes totales del tratamiento son similares, a pesar de que el coste por ciclo de nivolumab es superior a £3477 en comparación con £2400 para cabozantinib. Esto se debe principalmente a la mayor duración del tratamiento que experimentaron los pacientes con cabozantinib en el ensayo METEOR en comparación con la duración del tratamiento que experimentaron los pacientes con nivolumab en el estudio de CheckMate 025, se debe tener en cuenta que la similitud en los costos da como resultado un cambio en la clasificación entre costos descontados y no descontados para cabozantinib y nivolumab. Esto es el resultado de la duración prolongada del tratamiento para cabozantinib, lo que significa que hay un aumento en los costos futuros en comparación con los mayores costos a corto plazo de nivolumab, lo que lleva a una disminución mayor cuando se aplica el factor de descuento futuro aumentado.

  Dado que everolimus ha sido aprobado por NICE, puede ser razonable suponer que el descuento PAS es al menos suficiente para reducir la ICER entre everolimus y BSC por debajo de £30 000. Esto requeriría un descuento de alrededor del 40% según este análisis.

Ministerio de Salud (Perú)- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)[43]. El equipo técnico de Evaluaciones Económicas del área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, realizó un Análisis de Costo Efectividad para Nivolumab (100mg/10ml) solución inyectable intravenosa para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales avanzado que han recibido terapia anti angiogénica previa, estableciendo las siguientes conclusiones:

- El análisis de costo efectividad desarrollado para Nivolumab, dirigido al tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales avanzado que han recibido terapia anti angiogénica previa, empleando los resultados de eficacia obtenidos del estudio de Edwars & et al, (2018) y los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 87,724.47 y, considerando el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG), se observa que el medicamento no es costo efectivo. Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que en ningún escenario (base, optimista y conservador) el medicamento presenta evidencia de ser costo efectivo.
-
- Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para el costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que Nivolumab podrá ser considerado un medicamento costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con este fármaco se reduzca en promedio 80%, limitándose así la probabilidad de que cumpla los requerimientos para posicionarse por debajo del umbral de costo efectividad. Por otro lado, de la búsqueda y revisión de evidencia comparada de evaluaciones económicas realizadas al medicamento de interés, se encontró a penas un estudio farmacoeconómico para los Estados Unidos y en donde resulto no ser considerado un medicamento costo efectivo.
- Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad; al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para el costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Nivolumab (en comparación a la mejor terapia de soporte) sea una alternativa costo efectiva para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renal avanzado, que han recibido terapia anti angiogénica previa.

b. PRECIOS

En el Perú Nivolumab 10 mg/mL solución inyectable, se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional, sólo como medicamento de marca al precio de S/.2702.84 soles la unidad,[44] y Everolimus 10mg capsulas se encuentra disponible con precios por unidad que oscilan entre S/ 1.26 a 802.66 soles.

XI. RESUMEN

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN Centro) y el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN Sur), solicitan la inclusión de Nivolumab en las presentaciones de 100 mg/10 mL solución inyectable y 40 mg/40 mL solución inyectable, a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades

[43] Ministerio de Salud del Perú- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria Nº 014 – 2022 – LC - medicamentos oncológicos: Análisis de costo efectividad para Nivolumab (100mg/10ml) solución inyectable intravenosa para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales avanzado que han recibido terapia anti angiogénica previa- Agosto 2022.
[44] Sistema NacionaL de Información de Precios de Productos Farmacéuticos – SNIPPF. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. DIGEMID-Ministerio de Salud. Acceso a la página web febrero 2022

Neoplásicas, para el tratamiento de Carcinoma de células renales avanzado o metastásico ECOG 0-2 que han recibido terapia anti angiogénica previa. En la solicitud, las tres instituciones reportan tener 5, 5 y 12 casos al año, respectivamente.

El carcinoma de células renales (CCR) metastásico, es una neoplasia maligna que surge del parénquima/corteza renal y se disemina más allá del tejido circundante e involucra a más de un ganglio linfático o se disemina a otras partes del cuerpo. Corresponde al estadio IV de la enfermedad.

Las alternativas de tratamiento son cirugía, radioterapia y la terapia sistémica, esta última incluye quimioterapia, inmunoterapia y terapia dirigida. Entre las opciones de la terapia dirigida se encuentran los agentes inhibidores del punto de control y los inhibidores mTor. Debido a que el enfoque del tratamiento del CCR metastásico ha cambiado con la aprobación de los inhibidores del punto de control inmunitario como terapia de primera línea, existe una incertidumbre considerable y datos limitados sobre la terapia posterior a emplear.

Nivolumab es un Agente antineoplásico, pertenece al grupo farmacoterapéutico de anticuerpos monoclonales y anticuerpo-fármaco conjugados, inhibidores de proteína de muerte celular programada 1/ ligando de muerte 1, conocido como agente del grupo PD-1/PDL-1. Fue aprobado por la FDA en noviembre del 2015 para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado (metastásico), que han recibido cierto tipo de terapia previa, en base al programa de designación de terapia innovadora, designación de vía rápida y estado de revisión prioritaria, un tipo de programa destinado a facilitar y acelerar el desarrollo y la revisión de ciertos medicamentos nuevos a la luz de su potencial para beneficiar a los pacientes con afecciones graves o potencialmente mortales**.**

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN Centro) y el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN Sur), solicitan la inclusión de Nivolumab en las presentaciones de 100 mg/10 mL solución inyectable y 40 mg/40 mL solución inyectable, a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (LC-PNUME), para el tratamiento de Carcinoma de células renales avanzado o metastásico ECOG 0-2 que han recibido terapia anti angiogénica previa. En la solicitud, las tres instituciones reportan tener 5, 5 y 12 casos al año, respectivamente.

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica sobre el tratamiento comparativo de nivolumab con el mejor tratamiento de soporte y everolimus solicitado por el equipo técnico de la LC-PNUME a fin de elaborar la presente revisión rápida. La búsqueda ha permitido evidenciar la escasa evidencia comparativa entre los tratamientos solicitados.
En la búsqueda de información científica se identificó el estudio pivotal CheckMate 025 y las ETS realizadas por Eduards and et al, (2018)[45], el Institutito para la Excelencia en la Atención en Salud (NIICE) y el Consorcio Escoses de Medicamentos (SMC).

En relación a la eficacia clínica comparativa de acuerdo a evidencia disponible se observó lo siguiente: La aprobación de la indicación por la FDA se basó en un solo estudio (CheckMate 025), que comparó nivolumab con everolimus en pacientes con CCR de células claras metastásico después de la progresión de la terapia previa con un Inhibidor de Tirosina Kinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR-TKI), en el que Nivolumab mostró una mediana de Sobrevida Global (SG) mejorada en comparación con everolimus (25,0 meses frente a 19,6 meses, p = 0,002). No se encontraron diferencias significativas en SLP.

[45] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).

En la ETS realizada por Eduards and et al, (2018)[46] del Grupo de Evaluación de Tecnología BMJ se evaluó la eficacia clínica de axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib y la mejor terapia de soporte (BSC) para el tratamiento de personas con CC renales metastásico o avanzado que fueron tratadas previamente con terapia dirigida con agentes VEGF. Esta ETS se basó en una revisión sistemática de los estudios disponibles y un metaanálisis en red. Los resultados del análisis de SG no mostraron beneficios estadísticamente significativos de ningún tratamiento sobre BSC (Nivolumab vs BSC HR= 2.62 IC 95% 0.82 a 6.35; Everolimus vs BSC HR=1.90 IC 95% 0.61 a 4.55; Axitinib vs BSC HR= 1.08 IC 95% 0.43 a 3.50; Cabozantinib vs BSC HR=2.90 IC 95% 0.9 a 7.10).

Las ETS realizadas por NICE y SMC se basaron en el estudio CheckMate e información adicional presentada por la empresa solicitante al respecto se realizaron las siguientes observaciones:

La evidencia adicional que incluyo los estudios de CheckMate 003 y CheckMate 010 presentada por la compañía mostró una supervivencia a un plazo más largo de seguimiento, los tamaños de muestra fueron pequeños, por lo que los resultados más sólidos provienen de CheckMate 025, en el que se observó que nivolumab prolongó la vida con una mediana de 5,4 meses en comparación con everolimus, sin embargo, se mantiene la incertidumbre sobre el alcance del beneficio de supervivencia a largo plazo.

El 61 % frente al 67 % (análisis actualizado del estudio CheckMate 025) de los pacientes de los grupos de nivolumab y everolimus respectivamente recibieron tratamientos posteriores.
Para evaluar la SLP y las respuestas objetivas se utilizaron mediciones evaluadas por investigadores en lugar de evaluadores independientes. La EMA consideró que esto no era adecuado dado el diseño abierto del estudio y el alto riesgo de sesgo que influye en la evaluación de la SLP.

En la población del estudio los pacientes que recibirían nivolumab: el 72 % había recibido uno y el 28 % había recibido dos tratamientos anti angiogénicos previos para el CCR avanzado que incluyeron sunitinib (59 %), pazopanib (30 %) y axitinib (12 %). Sin embargo, no hay datos de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica y aquellos con histología de células no claras.
Se observó un beneficio con nivolumab independientemente de la expresión de PD-L1. Aunque los resultados del estudio indican que los niveles más altos de expresión de PD-L1 se asociaron con una menor supervivencia en el CCR (al igual que con otros estudios), no respaldan el uso de la expresión de PD-L1 como marcador del beneficio del tratamiento en el CCR.

En relación a la seguridad en el estudio Motzer RJ and et al, (2020)[47], se reporto una incidencia global de eventos adversos relacionados con el tratamiento del 80,5 % (grado 3 o 4 del 21,4 %) en el grupo de nivolumab y del 88,9 % (grado 3 o 4 del 36,8 %) en el grupo de everolimus. Los EA de grado 3 o 4 más comunes relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron fatiga (2,7%), anemia (2,0 %), aumento de la alanina aminotransferasa (1,7 %) y aumento del aspartato aminotransferasa (1,7%) y con everolimus fueron anemia (8,6%), hipertrigliceridemia (4,5%), estomatitis (4,3%) e hiperglucemia (3,8%). Para everolimus en comparación con el mejor cuidado de apoyo los EA de grado 3 y 4 fueron 13.1% y 5.8%,

[46] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).

[47] Dr. Robert J. Motzer; Bernardo Escudier; Saby George; Hans J. Hammers, Sandhya Srin and et al, Nivolumab versus everolimus en pacientes con enfermedad renal avanzadaCarcinoma de células: resultados actualizados con seguimiento a largo plazo del ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, fase 3 CheckMate 025. Cáncer15 de septiembre de 2

incremento de colesterol 4% vs 0%, disnea 6.9 vs 2.9, fatiga 5.1 vs 3.6 hiperglicemia 15.7% vs 1,5% linfopenia 17.9% vs 5.1% respectivamente.

Con respecto a mejores condiciones de uso, el SMC señala que es probable que la introducción de nivolumab tenga implicaciones para la prestación del servicio y para los pacientes, ya que requiere la administración IV. En la ficha técnica de autorización del producto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS-2020) se indica que se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de nivolumab. En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, el tratamiento con nivolumab se debe suspender de forma permanente y administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir nivolumab en una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Para la evaluación de los costos del tratamiento se identificaron las evaluaciones económicas realizadas por NICE, SMC y Edwards and et al (2018).[48] NICE señala que, el tratamiento de nivolumab resultó costo efectivo solo cuando se incluyeron los descuentos confidenciales para nivolumab y axitinib, que da lugar a los ICER de caso base presentado por la compañía y la mayoría de las ICER caen dentro del umbral establecido de £50 000 por QALY ganado para nivolumab en comparación con cualquier comparador. El SMC en su evaluación económica, resaltó un punto clave que creó incertidumbre en relación a la ratio de costo efectividad incremental (ICER) para nivolumab, el cual fue considerar el supuesto de que el 50 % de los pacientes vivos en el brazo de nivolumab a los 5 años tienen la misma tasa de mortalidad que la población general. Esta suposición en el modelo aumentó los años de vida totales estimados con nivolumab en un 37 % en comparación con los años de vida estimados. Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) totales estimados con nivolumab aumentaron un 23%. No se proporcionaron datos clínicos adicionales a largo plazo en la nueva información presentada para respaldar esta suposición. Sin embargo, el SMC consideró que nivolumab por ser un medicamento equivalente huérfano, se puede aceptar una mayor incertidumbre en el caso económico. Edwars and et al (2018), en su evaluación económica de novo encontraron que everolimus presento costos generales más bajos en todos los escenarios, dando lugar a que everolimus fuera dominante en relación a las otras intervenciones evaluadas incluidas nivolumab y el mejor cuidado de soporte (BSC). Así mismo indican que everolimus muestra mayor beneficio en comparación con BSC debido a los criterios establecidos por NICE. Si bien los altos costos de adquisición de la mayoría de los costos totales del tratamiento con Everolimus dan como resultado un ICER grande de £ 45,000, que es un 50% más alto que el umbral superior considerado para NICE, sin embargo, NICE también permite un aumento de ICER de hasta £ 50,000 por QALY para tratamientos que califican como atención al final de la vida. También señalan que everolimus al haber sido aprobado por NICE, puede ser razonable suponer que el descuento PAS es al menos suficiente para reducir la ICER entre everolimus y BSC por debajo de £30 000. Esto requeriría un descuento de alrededor del 40% según su análisis.

El Ministerio de Salud del Perú- DIGEMID, a través del Equipo de Evaluaciones Económicas del área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, realizaron un Análisis de Costo Efectividad (ACE) y en base a los resultados de este análisis, el análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para el costo efectividad, así como la revisión de la evidencia comparada, concluyeron que no se halla evidencia alguna que permita sostener que nivolumab en comparación a la mejor terapia de soporte, sea una alternativa costo efectiva para el Perú, si se emplea en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renal avanzado, que han recibido terapia anti angiogénica previa.

[48] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6).

XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Nivolumab 100 mg/10 mL solución inyectable, 40 mg/40 mL solución inyectable para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, metastásico ECOG 0-2 que han recibido terapia antiangiogénica previa, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales por no ser costo-efectivo**.**

ANEXO N°01 - ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Artículos
PubMed	Nivolumab AND advanced renal cell carcinoma	Motzer RJ,2015
		Motzer RJ 2020
Tripdatabase	advanced renal cell carcinoma AND nivolumab	HTA Andalucia
ACCESSSS	Nivolumab AND advanced renal cell carcinoma	Edwards SJ, 2018 Carcinoma de células renales BMJ Best Practice Dyna Med