

Nivolumab en el tratamiento del carcinoma renal avanzado.

Eficacia y seguridad.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

<http://www.aetsa.org/>

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

Fecha: Octubre 2016

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada.....	3
2. Descripción de la enfermedad.....	4
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	5
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	8
4.1. Metodología.....	8
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	9
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	14
5. Puntos clave.....	18
6. Referencias	19
7. Anexos	20

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En mayo de 2016, Nivolumab (Opdivo®) recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento del carcinoma renal avanzado después de tratamiento previo en adultos.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Nivolumab. Opdivo®. L01XC17.
Mecanismo de acción	Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produciendo la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Nivolumab como monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos. EMA, 03/05/2016 ¹ .
Posología recomendada	3 mg/kg cada 2 semanas.
Vía de administración	Vía intravenosa.
Presentación	10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
Titular de la autorización de comercialización	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG.

2. Descripción de la enfermedad

El cáncer de células renales (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) es una enfermedad en la que se encuentran células malignas o cancerosas que se originan en el revestimiento de los túbulos del riñón (en la corteza renal).

La tasa ajustada de incidencia del cáncer de células renales en España es del orden de 7,8² por cada 100 000 habitantes/año. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. La mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 50 años de edad, pero se puede presentar a cualquier edad.

El cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de forma esporádica y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5 % de los casos). No se han determinado las causas exactas de esta enfermedad, sin embargo, el hábito tabáquico (dobla el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a productos químicos como el cadmio, petróleo y asbestos, la obesidad, la enfermedad quística renal en pacientes sometidos a diálisis crónica y el mal uso de ciertos medicamentos para el dolor, se asocian con un aumento de la incidencia de la patología. Hay distintas variantes histológicas según base citogenética y comportamiento clínico: carcinoma de células claras (80 %), tumores papilares (15 %), tumores cromófobos (5 %) y tumores de los tubos colectores y tumores con traslocación³.

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento establecido para el cáncer renal avanzado incluye nefrectomía citorreductiva, resección de metástasis y/o terapia sistémica. La opción de cirugía para pacientes con enfermedad diseminada o extendida tiene como objeto reducir el mayor volumen de masa tumoral posible (cirugía citorreductiva) y es útil en algunos pacientes que son candidatos a recibir posteriormente tratamiento con inmunoterapia o con terapia dirigida. La cirugía de metástasis puede ser útil en casos muy seleccionados, especialmente en metástasis pulmonares de poco volumen y de pequeño tamaño.

La terapia sistémica consiste en la administración de terapia antiangiogénica o inmunoterapia. Entre los fármacos antiangiogénicos, los mejores resultados se han conseguido con sunitinib, pazopanib, bevacizumab, sorafenib y axitinib. Los inhibidores de la vía mTOR han demostrado actividad en esta enfermedad y actualmente disponemos de temsirolimus y everolimus. Varias estrategias basadas en inmunoterapia se han utilizado para aumentar la inmunidad antitumoral.

La administración de citoquinas clásicas como Interleukina 2 (IL-2) e Interferon α (IFN α), tiene eficacia clínica demostrada desde la década de los 80, sin embargo hoy en día su uso en la clínica ha disminuido considerablemente debido a la eficacia de nuevos tratamientos diana que han demostrado mayor eficacia clínica y mejor perfil de tolerancia³.

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (30 de Marzo 2016) de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, europea y española). Se utilizaron términos libres. Posteriormente la búsqueda se actualizó en octubre de 2016. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el cáncer de células renales avanzado o metastático en cada una de las guías localizadas:

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2017⁴:** En caso de tumores en fase de recaída o estadio IV y quirúrgicamente irreseccables, con predominio de histología de células claras, en primera línea se recomienda: ensayos clínicos, pazopanib preferido (1), sunitinib preferido (1), bevacizumab + IFN (1), temsirolimus (1) (en pacientes que presenten mal pronóstico), altas dosis de IL-2 (2A), axitinib (2A) y sorafenib (2A). **En posteriores líneas** se enmarcan los ensayos clínicos, cabozantinib como preferido (1), nivolumab como preferido (1), axitinib (1), lenvatinib + everolimus (1), everolimus (2A), pazopanib (2A), sorafenib (2A), sunitinib (2A), bevacizumab (2B), altas dosis de IL-2 (2B) o temsirolimus (2B). La actualización de la discusión de la guía está en proceso de realización.
- **Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016⁵:** En primera línea para pacientes con pronóstico bueno o intermedio: sunitinib, bevacizumab + IFN y pazopanib (I,A). Sorafenib (II,B), altas dosis IL-2 (III,C) y bajas dosis de IFN combinado con bevacizumab (III,A) son opciones alternativas. En la población con un mal pronóstico: temsirolimus (II,A) y sunitinib (II,B) son la primera elección, mientras que sorafenib y pazopanib (III,B) se consideran una alternativa. **En segunda línea:** Tras citoquinas se contempla sorafenib (I,A), pazopanib (II,A), axitinib (II,A) y sunitinib (III,A). Pero desde que la terapia antiVEGF es el tratamiento estándar para primera línea, en segunda se recomienda: axitinib (II,B),

everolimus (II,B) y sorafenib (III,B). Hay dos nuevos fármacos; nivolumab y cabozantinib. Los cuales se recomienda (I,A). Recientemente la EMA ha dado su opinión positiva para la combinación lenvatinib + everolimus, debido al tamaño muestral del estudio (n=150) no se contempla en esta guía. En tercera línea una vez pasado por: dos inhibidores de la tirosin Kinasa (ITK): es recomendado nivolumab o cabozantinib (II,A), si no funciona los anteriores, everolimus está como opción (II,B). En pacientes previamente tratados con un ITK y nivolumab: cabozantinib será una opción (V,A), si no se dispone de cabozantinib, axitinib y everolimus serán los siguientes. Si se han tratado previamente con un ITK y cabozantinib: nivolumab será una opción (V,A), si no se dispone de nivolumab, axitinib y everolimus serán los siguientes. Si se han tratado previamente con un inhibidor del VEGF y m TOR: sorafenib es el que ha mostrado actividad (IB). Además nivolumab (V,A) y cabozantinib (V,A) también pueden ser recomendados.

- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2014⁶:** En pacientes con histología de células claras se recomienda sunitinib (I,A) y pazopanib (I,B) como primera línea en enfermedad metastásica con pronóstico bueno e intermedio. Bevacizumab combinado con interferon (I,A) también es una opción aunque ha sido menos usado con la justificación de que las terapias orales son más convenientes. En pacientes con mal pronóstico, Temsirólimus constituye la primera línea (I,A), aunque sunitinib también sea opción para estos pacientes (II,B). La inmunoterapia no se recomienda como primera línea de tratamiento (I,A). Como **segunda línea** se destaca la importancia de si el paciente ha recibido inhibidores de la tirosina quinasa o del m TOR en primera línea. En pacientes que han progresado a un agente inhibidor de la tirosin quinasa pueden ser considerados un segundo inhibidor de la tirosin quinasa (axitinib) (I,B) o un inhibidor de la m TOR (everolimus) (I,B). Además se podría considerar el uso de sorafenib (IV,B). En pacientes que progresan a un agente inhibidor de la m TOR sunitinib es la opción recomendada (II, B). Terapias con inhibidores de mTOR deben ser consideradas en pacientes que progresan tras un segundo inhibidor de la tirosina quinasa (III,B) o en pacientes que han tenido pobre tolerancia a una primera línea con éstos (IV,B).
- **European Association of urology guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update 2015⁷:** Para pacientes con carcinoma renal de células claras y grupo de riesgo favorable, intermedio y pobre, en primera línea se recomienda: sunitinib (1b), pazopanib (1b) y bevacizumab con interferón solo para grupos de riesgo favorable o intermedio (1b). **En segunda línea**, tras tratamiento antiangiogénico se recomienda: axitinib (2a), sorafenib (2a) y everolimus (2a). En segunda línea, tras tratamiento con citoquinas se recomienda: sorafenib (1b), axitinib (2a) y pazopanib (2a). Para pacientes con grupo de riesgo pobre, en primera línea se recomienda temsirolimus (1b) y en segunda línea, cualquier terapia dirigida. En la actualización de la guía en 2016⁸ incluyen nivolumab y cabozantinib (1a) para el tratamiento de pacientes refractarios a terapia antiangiogénica. Se recomienda usarlos secuencialmente en segunda y tercera línea.

- **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Renal cell carcinoma, 2013⁹:** Recomiendan como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada; sunitinib, pazopanib y temsirolimus (en pacientes que presenten mal pronóstico). **En segunda línea**, se presenta sorafenib después de presentar fallo con citoquinas (IL-2), y, everolimus como alternativa a la progresión de sunitinib o sorafenib y axitinib.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de nivolumab, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para localización del *European Public Assessment Report* (EPAR)) y la *Food and Drug Administration* (FDA) (en su defecto); y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOKC), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Posteriormente, al no localizarse ningún informe para su adopción, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos de la evidencia disponible en los últimos dos años: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Igualmente se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, *EU Clinical Trials Register* (disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) y del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

La selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados fue realizada por dos evaluadores.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado tras tratamiento previo.
Intervención	Nivolumab
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Axitinib • Cabozantinib • Lenvatinib asociado a everolimus
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global

	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión • Calidad de vida • Tasa de respuesta • Tasa de control de la enfermedad • Tiempo hasta la respuesta • Duración de la respuesta
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA.

Comentarios:

- **Comparadores:**

Para la segunda línea de tratamiento tras progresión a terapia con un antiangiogénico se consideran comparadores: everolimus, axitinib y recientemente han recibido la autorización positiva cabozantinib y lenvatinib asociado a everolimus.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 30 de Marzo de 2016) un total de 53 artículos (4 en *The Cochrane Library*, ninguno en el CRD y 49 en *MEDLINE*). Solo uno de ellos cumplió con los criterios de inclusión (ECA pivotal, Motzer *et al.*, 2015¹¹).

Se localizó un informe en desarrollo en la página web del NICE cuyo objetivo fue evaluar nivolumab en pacientes previamente tratados con carcinoma de células renales avanzado y no incluía resultados (previstos para octubre de 2016) por lo que no se ha incluido en el presente informe.

Para analizar los resultados de eficacia y seguridad se incluyeron: el ECA pivotal (Motzer *et al.*, 2015) Nivolumab *versus* Everolimus en Cáncer renal avanzado para pacientes previamente tratados. El EPAR¹ se empleó para contrastar y completar la información de la publicación del ECA.

Las características del estudio se muestran en la tabla 3 y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

ECA pivotal (Motzer *et al.*, 2015)¹¹ Nivolumab vs. Everolimus en Cáncer renal avanzado.

Tabla 3. Características del ECA pivotal CheckMate 025.

Estudio	CheckMate 025 Nivolumab en pacientes con carcinoma avanzado o metastásico de células renales previamente tratados con una o dos terapias antiangiogénicas.
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto, controlado con comparador activo. Los pacientes se estratificaron según la región geográfica, grupo pronóstico de riesgo MSKCC y número de terapias antiangiogénicas previas (una o dos). El nivel de expresión de PDL1 no fue un factor de estratificación.
Duración	Reclutamiento de pacientes: Octubre 2012 a Marzo 2014.
Hipótesis	Superioridad.
Grupo tratamiento (n = 410)	Nivolumab 3 mg/kg IV cada dos semanas. A los pacientes se les permitió continuar el tratamiento de estudio tras progresión inicial si se valoraba beneficio clínico y el perfil de eventos adversos se consideraba aceptable. No se permitían modificaciones de dosis.
Grupo control (n = 411)	Everolimus 10 mg/día vía oral. A los pacientes se les permitió continuar el tratamiento de estudio tras progresión inicial si se valoraba beneficio clínico y el perfil de eventos adversos se consideraba aceptable. Se permitían modificaciones de dosis.
Variables evaluadas	<u>Variable principal:</u> - Supervivencia Global (SG) <u>Variables secundarias:</u> - Supervivencia Libre de Progresión (SLP) - Tasa de respuesta objetiva (TRO) (criterios RECIST v1.1) - SG basada en la expresión PD-L1 - Calidad de vida relacionada con la salud
Descripción del análisis	Se planeó un análisis intermedio tras 398 muertes de las 569 (70 %) planeadas para el análisis final y que asegurara una potencia del 90 % para detectar un HR de 0,76 con un error tipo I de 0,05. La SG intermedia fue proyectada a un 0,0148 de significancia. Si los resultados eran significativos a este nivel el estudio podría ser detenido y declarado positivo en eficacia y en este caso el análisis intermedio sería considerado el análisis final. La SG, SLP y duración de la respuesta fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier. Un test de log-rank se utilizó para comparar el grupo del nivolumab y everolimus respecto a la SG y SLP. En Junio 2015, el estudio se cerró de forma temprana debido a que una valoración del comité independiente concluía que el estudio había cumplido con las condiciones establecidas para SG en relación a la significación estadística. El análisis de eficacia fue por ITT. El de seguridad se realizó de los pacientes que habían recibido al menos una dosis. Las medianas y los intervalos de confianza fueron determinados con los métodos de Brookmeyer y Crowley. El HR e intervalo de confianza fue obtenido por el modelo estratificado de Cox. La tasa de respuesta fue estimada mediante el método de Cochran-Mantel-Haenszel con ajustes para la estratificación por factores.
Criterios de Inclusión	≥ 18 años, cáncer renal de células claras avanzado/metastásico tratados previamente con 1 o 2 terapias anti-angiogénicas pero no más de 3 líneas previas de terapia sistémica, con evidencia de progresión de la enfermedad después del último tratamiento recibido y dentro de los 6 meses antes de entrar en el ECA, Karnofsky Performance Score ≥ 70 %. Los pacientes se incluyeron independientemente del nivel de

	expresión de PD-L1.
Criterios de Exclusión	Metástasis cerebrales. Tratamiento previo con un inhibidor mTOR. Enfermedad autoinmune grave y activa. Insuficiencia adrenal no controlada. Enfermedad hepática crónica activa.
Características basales (grupo nivolumab vs. everolimus)	Edad años (rango) mediana: 62 (23 — 88) vs. 62 (18 — 86). Sexo (%): mujeres: 23 vs. 26. Raza (%): blanca 86 vs. 89. MSKCC grupo de riesgo (%): “Favorable”: 35 vs. 36; “Intermedio”: 49 vs. 49; “Pobre”: 16 vs. 15. Karnofsky <i>performance status</i> (%): “< 70”: < 1 vs. < 1; “70”: 5 vs. 7; “80”: 27 vs. 28; “90”: 37 vs. 32; “100”: 31 vs. 33. Terapias antiangiogénicas previas (%): 1: 72 vs. 72. Sunitinib (%): 60 vs. 59. Pazopanib (%): 29 vs. 32. Axitinib (%): 12 vs. 12. Pacientes con expresión cuantificable PD-L1 (%): 90 vs. 94.
Seguimiento del tratamiento	La fecha de corte de los datos fue junio de 2015. Todos los pacientes aleatorizados recibieron un seguimiento de un mínimo de 14 meses en el momento del cierre de la base de datos. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,5 meses para nivolumab (< 0,1 a 29,6) y, de 3,7 (0,2 a 25,7) para everolimus. Cuando se cerró la base de datos, 17 % del grupo nivolumab y 7 % del grupo everolimus continuaba con el fármaco del estudio. La razón más frecuente de discontinuación fue progresión de la enfermedad: 70 % en el grupo nivolumab y 69 % en el grupo everolimus. El 55 % del grupo nivolumab y el 63 % del grupo everolimus recibieron posteriores líneas de terapia sistémica. Los agentes terapéuticos más comunes usados tras tratamiento con nivolumab fueron: everolimus (26 %), axitinib (24 %), y pazopanib (9 %). Los agentes terapéuticos más comunes usados tras tratamiento con everolimus fueron: axitinib (36 %), pazopanib (16 %), y sorafenib (9 %). El 44 % del grupo nivolumab y el 46 % del grupo everolimus fueron tratados más allá de la progresión definida por criterios RECIST valorada por el investigador, y continuaron con beneficio clínico.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal CheckMate 025.

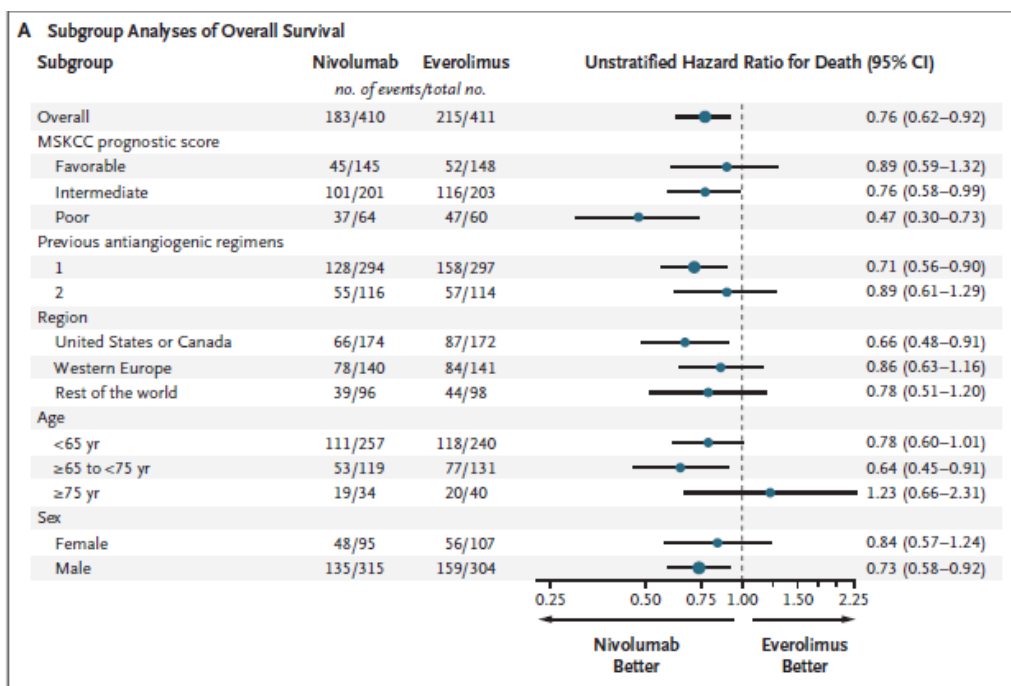
	Nivolumab (n = 410)	Everolimus (n = 411)	HR (IC 95 %), p
SG (mediana), meses (IC 95 %)	25 (21,8-ne)	19,6 (17,6 — 23,1)	IC 98,52 % 0,73, $p < 0,002$ (0,57-0,93)
SLP (mediana), meses (IC 95 %)	4,6 (3,7-5,4)	4,4 (3,7-5,5)	0,88, $p < 0,11$ (0,75 -1,03)
TRO, n (%) (IC 95 %)	103 (25)	22 (5)	OR: 5,98 $p < 0,001$ (3,68-9,72)
TRC, n (%)	4 (1,0)	2 (< 1,0)	
TRP, n (%)	99 (24)	20 (5)	
EE, n (%)	141 (34)	227 (55)	
PE, n (%)	143 (35)	114 (28)	
NE, n (%)	23 (6)	48 (12)	
Duración de la respuesta (mediana), meses (rango)	12 (0-27,6)	12 (0-22,2)	

Tiempo hasta la respuesta (mediana), meses (rango)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)	
ne: no estimable; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva, TRC: tasa de respuesta completa; TRP: tasa de respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad.			

La calidad de vida se contempló como una variable resultado analizada mediante el cuestionario FKSI-DRS. La cumplimentación del mismo fue superior al 80 % durante el primer año del estudio. La mediana de la puntuación alcanzó 31 puntos en ambos grupos en el momento basal del estudio. Los cambios producidos en la puntuación del cuestionario en el grupo del nivolumab fueron incrementando en el tiempo y difirieron significativamente de los cambios que ocurrieron en el grupo del everolimus en cada evaluación hasta la semana 104.

La tendencia en el beneficio de nivolumab a nivel de SG se observó en algunos de los subgrupos preespecificados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el subgrupo de pronóstico favorable, y fueron marginales para el de pronóstico intermedio, según la puntuación de riesgo del MSKCC. Tampoco se observaron diferencias para el subgrupo de tratamiento con dos terapias antiangiogénicas previas ni para el subgrupo de pacientes de Europa y del resto de mundo excluido EEUU y Canadá. Se evaluó la heterogeneidad para cada subgrupo con un test de interacción. Ninguno de los términos de interacción fue significativo al nivel de 0,05.

Figura 1. Análisis de SG en subrupos preespecificados del ECA pivotal CheckMate 025.



Fuente: publicación del estudio R.J. Motzer *et al.*

Se realizó un análisis de sensibilidad *ad hoc* para la variable SLP en el subgrupo de pacientes que no habían progresado ni muerto a los seis meses. Fueron grupos de n= 145 pacientes para el grupo nivolumab y, n= 129 para pacientes grupo everolimus. Los valores obtenidos fueron SLP= 15,6 IC 95 % (11,8 a 19,6) vs. 11,7 IC 95 % (10,9 a 14,7) para el grupo nivolumab y everolimus, respectivamente. HR= 0,64 IC 95 % (0,47 a 0,88).

A continuación se expresan los resultados de SG según la expresión de PD-L1. La tendencia en la superioridad de nivolumab con respecto a everolimus en la SG parece independiente de la expresión PD-L1.

Tabla 5. Resultados de SG según PD-L1.

SG (meses)	Nivolumab	Everolimus	HR (IC 95 %), p
PD-L1 ≥ 1 %	(n=94) 21,8 IC 95 % (16,5-28,1)	(n=23) 18,8 IC 95 % (11,9-19,9)	0,79 (0,53-1,17)
PD-L1 < 1 %	(n=276) 27,4 IC 95 % (21,4-ne)	(n=299) 21,2 IC 95 % (17,7-26,2)	0,77 (0,60-0,97)

ne: no estimable; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global

Resultados similares se obtuvieron con el punto de corte PD-L1 > 5 % vs. PD-L1 < 5 % aunque la interpretación de los datos es limitada debido al bajo número de pacientes con PD-L1 > 5 %.

Tabla 6. Resultados de seguridad del ECA pivotal CheckMate 025.

Parámetro	Nivolumab (n = 406)				Everolimus (n = 397)			
	Todos los Grados		Grado 3 o Grado 4		Todos los Grados		Grado 3 o 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier evento adverso	397	97,8	216	53,2	306	97,2	224	56,4
Cualquier evento adverso relacionado con tratamiento en ≥ 10 % en alguno de los brazos	319	79	76	19	349	88	145	37
Fatiga	134	33	10	2	134	34	11	3
Nausea	57	14	1	1	66	17	3	1
Prurito	57	14	0	0	39	10	0	0
Diarrea	50	12	5	1	84	21	5	1
Disminución del apetito	48	12	2	1	82	21	4	1
Rash	41	10	2	1	79	20	3	1
Tos	36	9	0	0	77	19	0	0
Anemia	32	8	7	2	94	24	31	8
Disnea	30	7	3	1	51	13	2	1
Edema periférico	17	4	0	0	56	14	2	1
Neumonitis	16	4	6	1	58	15	11	3
Inflamación mucosa	11	3	0	0	75	19	12	3
Disgeusia	11	3	0	0	51	13	0	0
Hiper glucemia	9	2	5	1	46	12	15	4
Estomatitis	8	2	0	0	117	29	17	4
Hipertrigliceridemia	5	1	0	0	64	16	20	5
Epistaxis	3	1	0	0	41	10	0	0

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado ocurrieron en el 79 % de pacientes tratados con nivolumab y, en el 88 % de los pacientes tratados con everolimus. El evento adverso más frecuente para el grupo de nivolumab y everolimus fue la fatiga de cualquier grado, 33 % en pacientes tratados con nivolumab vs. 34 % con everolimus. Los eventos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en el 19 % de los pacientes tratados con

nivolumab (fatiga el más común) vs. 37 % de pacientes tratados con everolimus (anemia el más común).

El 8 % de los pacientes del grupo nivolumab discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento vs. 13 % de pacientes del grupo tratamiento con everolimus.

No se describió ninguna muerte relacionada con el tratamiento en el grupo del nivolumab y se informó de dos muertes en el grupo del everolimus (una por shock séptico y otra por isquemia intestinal aguda).

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo bajo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane aunque cabe destacar el riesgo de sesgo debido a ser un ensayo clínico abierto. Ver Anexo I.

Dado que la variable principal fue SG el diseño abierto se considera aceptable. Aunque para la determinación de SLP y TRO las medidas las realizó el personal investigador y no hubo comité de revisión independiente. Para la determinación de la SLP se consideró elevado riesgo de sesgo. Aunque este hecho no sea relevante debido a la ganancia en SG observada.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Nivolumab se ha evaluado en pacientes con cáncer metastásico de células renales previamente tratado (ECA pivotal CheckMate 025).

El diseño abierto del estudio se puede considerar válido debido en parte a que la variable principal de eficacia, SG, se ve poco afectada por el carácter abierto del estudio. Por otra parte el cegamiento supondría una incomodidad considerable para el grupo de pacientes asignados a tratamiento oral y que deberían administrarse tratamiento intravenoso sin necesitarlo.

Como variable principal se ha evaluado la SG la cual se considera variable final, dura y de máxima relevancia clínica.

Es de destacar que los resultados de comparación de la SLP entre el grupo del nivolumab y el grupo del everolimus no muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, hecho que podría sugerir que en este caso esta variable no fuera una adecuada variable subrogada de la SG para los nuevos fármacos inmunológicos, quizá debido a un posible retraso en el efecto de nivolumab. Hecho que aun ha de ser contrastado. Este retraso en el beneficio de nivolumab se ha evaluado en un análisis de sensibilidad *ad hoc* que incluía pacientes que no han progresado ni muerto a los 6 meses. En este caso se observan diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de tratamiento con nivolumab. Aunque la discrepancia entre la SLP y los resultados del SG no se explican todavía, es poco probable que el beneficio en SG observado para nivolumab en comparación con

everolimus sea causada por el uso subsiguiente de los diferentes tratamientos del estudio en el brazo nivolumab.

Por otra parte, el análisis de SG según la expresión de PD-L1 no ofrece datos concluyentes, probablemente debido al tamaño de la muestra de cada subgrupo. En general, no se observa ningún efecto sobre el valor predictivo de PD-L1 en ambos grupos de tratamiento.

En relación al comparador empleado, en el ECA pivotal se utiliza everolimus que es el tratamiento de elección para pacientes que ya han sido tratados con terapia antiangiogénica, por lo tanto se trata de un comparador correcto para evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab. Actualmente se plantean otros comparadores, para los cuales no hay evidencia directa de comparación con nivolumab como son axitinib, cabozantinib y lenvatinib asociado a everolimus.

En relación a la validez interna, la calidad del ensayo se considera moderada. El riesgo de sesgo principalmente se debe al diseño abierto del ECA. Respecto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés.

Tabla 7. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de células renales avanzado o metastásico medible mediante los criterios RECIST 1.1 y que hubieran sido previamente tratados con 1 ó 2 terapias anti-angiogénicas y no más de 3. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales, tratamiento previo con un inhibidor mTOR, enfermedad autoinmune grave y activa, insuficiencia adrenal no controlada y enfermedad hepática crónica activa.
Intervención	La dosis empleada de nivolumab en monoterapia coincide con la indicación autorizada en ficha técnica.
Comparadores	En el ECA pivotal como comparador se ha empleado everolimus. Para pacientes pretratados actualmente se plantean más opciones de terapia dirigida como axitinib, cabozantinib y lenvatinib asociado a everolimus.
Resultados	Los resultados medidos hasta el momento (algunos de los cuales son intermedios) reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la siguiente tabla se identifican los gaps de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza), mediante la comparación del perfil de evidencia del

fármaco (pregunta de investigación enunciada) con la evidencia disponible (resultados de la evaluación de eficacia y seguridad identificada tras la evaluación del fármaco).

Tabla 8. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco					
Justificación para el uso del fármaco: Nivolumab es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de células renales metastásico en pacientes previamente tratados. Para esta indicación existen algunas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar nivolumab es una mejoría del perfil de eficacia-seguridad.					
Indicación del fármaco: Tratamiento del cáncer de células renales metastásico en pacientes previamente tratados.					
Población Pacientes con diagnóstico histológico cáncer de células renales metastásico previamente tratados.		Intervención Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas.		Comparador/es Everolimus Axitinib Cabozantinib Lenvatinib asociado a everolimus	
Diseños de los estudios: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotaes					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado- 3	Variable Resultado- 4	Variable Resultado- 5	Variable Resultado- 6
Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión	Calidad de vida	Tasa de respuesta	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Gaps de evidencia					
Resultados de la evaluación					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado-2	Variable Resultado- 3	Variable Resultado- 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado- 6
ECA: <i>CheckMate 025</i> (nivolumab vs. everolimus) HR (IC 98,5 %) nivolumab vs. everolimus: 0,73 (0,57-0,93)	ECA: <i>CheckMate 025</i> (nivolumab vs. everolimus) HR (IC 95 %) nivolumab vs. everolimus: 0,88 (0,75-1,03)	ECA: <i>CheckMate 025</i> (nivolumab vs. everolimus)	ECA <i>CheckMate 025</i> (nivolumab vs. everolimus) 25 % vs. 5 % OR=5,98 (3,68-9,72)	ECA: <i>CheckMate 025</i> (nivolumab vs. everolimus) 79 % vs. 88 %	ECA: <i>CheckMate 025</i> (nivolumab vs. everolimus) 19 % vs. 37 %

Por lo expuesto anteriormente es deseable corroborar y evaluar los resultados de nivolumab mediante un ECA fase III en este tipo de población, usando como grupo control, bien axitinib, cabozantinib o lenvatinib asociado a everolimus. Según se ha consultado en la página web <https://clinicaltrials.gov/>, actualmente los ensayos relacionados que se están desarrollando con nivolumab en carcinoma renal avanzado son:

- Estudio que evalúa nivolumab o nivolumab más bevacizumab o nivolumab más ipilimumab en pacientes con carcinoma renal metastásico, eligibles para nefrectomía citoreductora, metastasectomía o biopsia postratamiento.

5. Puntos clave

En el estudio pivotal que evalúa nivolumab frente a everolimus en pacientes previamente tratados, con carcinoma renal de células claras avanzado o metastásico, el análisis de la variable principal (supervivencia global) revela una mayor supervivencia, con diferencias estadísticamente significativas, para los pacientes tratados con nivolumab vs. everolimus. Esta ganancia de 5,4 meses se considera clínicamente relevante.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, variable secundaria, no se observan diferencias estadísticamente entre los dos brazos de tratamiento. Este dato es discordante con el gran efecto observado con el tratamiento según demuestra los resultados de la supervivencia global. Se cuestiona en este caso el empleo de esta variable secundaria como variable subrogada.

Nivolumab tiene un perfil de seguridad aceptable en comparación con everolimus. No hay muertes atribuidas a nivolumab durante el seguimiento de los pacientes del estudio pivotal.

Actualmente no se ha localizado evidencia de comparación directa de nivolumab frente a axitinib, cabozantinib y lenvatinib asociado a everolimus.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Opdivo® (nivolumab). [Internet]. Londres: EMA; 25/01/2016 [consultado 21.03.2016]. Opdivo EMEA/H/C/003985/II/0008. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase no. 11 [Internet]. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2013 [consultado 12.04.2016]. URL: <http://www.globocan.iarc.fr>
3. González del Alba Baamonde A. Cáncer renal [Internet]. Madrid: SEOM; 2015. [consultado 25.10.2016]. URL: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/renal>
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Versión 2. 2016. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2016. [consultado 24.10.2016]. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68.
6. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma J Clin Transl Oncol. 2014; 16(12):1043–50.
7. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol. 2015;67(5):913-24.
8. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines for Clear Cell Renal Cancers That Are Resistant to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Targeted Therapy. Eur Urol. 2016;70(5):705-6.
9. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Renal cell carcinoma. [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta; 2013. 14 p. (Clinical practice guideline; no. GU-003). [consultado 28.10.2016] URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf>
10. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma;; N Engl J Med.2015; 373(19): 1803-13.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰

Dominios	R. J. Motzer <i>et al.</i> 2015 ¹¹
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo*
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
<p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁰.</p> <p>* El riesgo de sesgo en variables objetivas como la muerte no se ve tan influenciado por el no enmascaramiento ni de pacientes ni de personal, así que el diseño abierto para la variable principal SG sería válido. No lo sería tanto para otras variables que dependen más de la opinión del paciente o del personal como SLP, respuesta o calidad de vida. Por otra parte el cegamiento habría supuesto una incomodidad inaceptable para los pacientes por el tratamiento IV de solo uno de los grupos.</p>	