

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Nivolumab para el tratamiento del
cáncer de células renales***

Nivolumab for the treatment of Renal-Cell carcinoma

Informe de Respuesta Rápida N°491

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Septiembre de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Natalie Soto

Dra. Analía López

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho período, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 491

Nivolumab para el tratamiento del cáncer de células renales.

Fecha de realización: Septiembre de 2016

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Soto N, López A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Rey-Ares L. ***Nivolumab para el tratamiento del cáncer de células renales.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 491, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

NIVOLUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

CONCLUSIONES

No se identificó evidencia sobre el uso de nivolumab como primera línea de tratamiento o en estadio localizado del cáncer de células renales.

Evidencia de alta calidad, proveniente de un único estudio en pacientes con histología de células claras, indica que el nivolumab resultaría en un beneficio adicional en la supervivencia global de aproximadamente seis meses, con mejor tolerancia que los comparadores disponibles en pacientes con cáncer de células renales avanzado que han progresado a pesar de terapia antiangiogénica.

Las políticas de cobertura halladas provienen todas de financiadores privados de Estados Unidos, los cuales prestan cobertura en pacientes con cáncer de células renales avanzado que han progresado a pesar de terapia antiangiogénica. En Canadá se recomienda cobertura sólo bajo un acuerdo de reducción de precio al no ser costo-efectivo con el precio actual.

NIVOLUMAB FOR THE TREATMENT OF RENAL-CELL CARCINOMA

CONCLUSIONS

No evidence has been identified on the use of nivolumab as first-line treatment or in localized renal-cell carcinoma stage.

High-quality evidence, coming from a single study in patients with clear cell histology, indicates that nivolumab would result in an additional benefit on overall survival of approximately six months, with better tolerance than the available comparators in patients with advanced renal-cell carcinoma who have progressed despite antiangiogenic therapy.

The coverage policies found all come from the United States private sponsors, providing coverage in patients with advanced renal-cell carcinoma which has progressed despite antiangiogenic therapy. In Canada, coverage is recommended only under and price-reduction agreement as it is not cost-effective at its current price.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Los carcinomas de células renales (CCR) constituyen el 2 a 3% de todos los cánceres en adultos. Representan el séptimo cáncer más frecuente en los hombres y el noveno en las mujeres.¹ Cada año, se producen aproximadamente 209.000 casos nuevos y 102.000 muertes, cifras que se han incrementado en los últimos años. El tabaquismo y la hipertensión son factores de riesgo, así como la obesidad, la insuficiencia renal terminal, la enfermedad quística renal adquirida y la esclerosis tuberosa. El 70-85% de los CCR son del subtipo de células claras.

El diagnóstico puede ser incidental o por sospecha ante un paciente con síntomas de dolor en el flanco, hematuria y masa abdominal y se confirma por histopatología.

Se clasifica en: a) CCR localizado: incluye los estadios IA, IB, II y III; y, b) CCR avanzado: son los tumores de estadio IV, que incluyen aquellos que invaden más allá de la fascia de Gerota o que se extienden hasta la glándula adrenal ipsilateral y los tumores metastásicos. A su vez, la enfermedad metastásica se clasifica según su pronóstico mediante los criterios de Motzer modificados (hemoglobina baja, hipercalcemia, estado funcional según escala de Karnofsky <80%, LDH elevada, tiempo entre diagnóstico y tratamiento <1 año). Si están presentes dos o menos de estos factores, el pronóstico es bueno o intermedio, siendo malo si están presentes tres o más.

Aproximadamente un cuarto a un tercio de los pacientes presenta enfermedad avanzada al momento del diagnóstico.^{2,3}

El tratamiento del CCR localizado es habitualmente la resección quirúrgica con intención curativa. En casos avanzados, el tratamiento puede incluir terapia sistémica, cirugía y/o radioterapia, dependiendo de la extensión de la enfermedad, los sitios afectados y las características del paciente. La supervivencia global (SG) en estos pacientes es de aproximadamente 22 meses.²

En los pacientes con buen pronóstico, y buen estado general, las terapias de primera línea incluyen la terapia antiangiogénica con inhibidores de tirosina quinasa como sunitinib, pazopanib, axitinib o sorafenib; o inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, su sigla del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) como el bevacizumab.⁴ Este último se administra junto con IFN- α .⁴ La segunda línea de tratamiento en estos pacientes incluye los inhibidores de la tirosina quinasa o inhibidores de mTOR como el everolimus o el temsirolimus. En los pacientes de mal pronóstico el tratamiento disponible es temsirolimus.⁴

Se propone al nivolumab como alternativa terapéutica en pacientes con CCR avanzado que han progresado a pesar de tratamiento antiangiogénico.

2. TECNOLOGÍA

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T. Los ligandos PD-L1 y PD-L2, expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, se unen a este receptor 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-1.⁵

El nivolumab fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento del CCR avanzado, en pacientes previamente tratados con inhibidores de VEGF, en febrero de 2016.⁶

La dosis recomendada en monoterapia es de 3 mg/kg administrada en infusión intravenosa durante 60 minutos cada dos semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.⁶

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de nivolumab para pacientes con cáncer de células renales.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR Carcinomas, Renal Cell[tiab] OR Renal Cell Carcinomas[tiab] OR Renal Cell Carcinoma OR Renal Cell Cancer[tiab] OR Cancer, Renal Cell[tiab] OR Cancers, Renal Cell[tiab] OR Renal Cell Cancers[tiab]) AND nivolumab) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR guideline*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

No se identificaron estudios que evaluaran el uso de nivolumab como primera línea de tratamiento ni en pacientes con CCR localizado. Para el siguiente informe se incluyeron un ECA, cinco GPC, una ETS, y cuatro PC para CCR avanzado.

Motzer y cols. publicaron el 2015 un ECA que aleatorizó 821 pacientes con CCR avanzado, con un componente de células claras, y tratamiento antiangiogénico previo a recibir everolimus o nivolumab.⁷ La mediana de edad en ambos grupos fue de 62 años (rango 18-88 años). El estudio fue detenido luego de un análisis intermedio en el cual se cumplió un nivel pre-determinado de superioridad del nivolumab. El *hazard ratio* de muerte de nivolumab comparado con everolimus fue de 0,73 (IC 98,5%: 0,57 – 0,93; p=0,002). La mediana de supervivencia global (SG) fue 25 meses (IC 95%: 21,8 – no estimable) en el grupo que recibió nivolumab y de 19,6 meses (IC 95%: 17,6 – 23,1) en el grupo que recibió everolimus. Se presentaron eventos adversos (EA) severos en el 19% de los pacientes del grupo nivolumab (siendo la fatiga el más frecuente) y en el 37% de los pacientes del grupo everolimus (siendo la anemia el más frecuente). Los EA llevaron a la discontinuación en el 8% de los pacientes tratados con nivolumab y el 13% de los que recibieron everolimus.

De las GPC halladas sólo la GPC publicada por la Red Nacional para la Atención Integral de Cáncer (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*), publicada en el año 2016 propone al nivolumab en pacientes con CCR avanzado como una opción de segunda línea de tratamiento, en pacientes previamente tratados con inhibidores de tirosina quinasa.⁸ Cabe precisar que el resto de las GPC son de publicación previa al estudio de Motzer y cols.

La GPC sobre tratamiento de CCR de células claras, publicada por el Instituto Nacional del Cáncer, de Argentina, en el año 2014 no menciona al nivolumab.⁴ Asimismo, la GPC sobre CCR publicada en el año 2014 por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society of Medical Oncology*), la de la Asociación Europea de Urología del mismo año y la GPC sobre diagnóstico y tratamiento del CCR del adulto, publicada en el año 2013 por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC-Salud) de México, no mencionan al nivolumab.^{1,9,10}

El sistema de Evaluación pan-Canadiense de Drogas Oncológicas de la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó recomendaciones a partir de una evaluación que incluyó una RS.¹¹ Esta RS, con fecha de búsqueda de junio de 2016, sólo identificó el estudio descripto previamente y en base a esta evidencia, se concluyó que existe un beneficio clínico neto del uso de nivolumab en el tratamiento de segunda o tercera línea de pacientes con CCR avanzado y metastásico. El panel agregó que, en base a experiencia previa con inhibidores de

la tirosina quinasa, la excelente tolerancia al nivolumab y las necesidades de estos pacientes, no deben excluirse de esta consideración a los pacientes con mal estado funcional o metástasis cerebrales.

Un financiador privado de salud estadounidense presta cobertura de nivolumab para el tratamiento de CCR de células claras como segunda línea luego de una recaída o en pacientes con CCR irreseccable que han progresado a un tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa.¹² Otro financiador privado del mismo país, presta cobertura en pacientes con CCR avanzado que han recibido previamente terapia antiangiogénica.¹³ Por último, un tercer financiador privado estadounidense presta cobertura de nivolumab en monoterapia para el tratamiento de CCR metastásico que ha progresado a terapia antiangiogénica con bevacizumab o sunitinib o pazopanib, o axitinib o sorafenib y que no han recibido tratamiento previo con anticuerpos bloqueantes del receptor de PD-1.¹⁴ El pCODR canadiense recomendó prestar cobertura de nivolumab para pacientes con CCR avanzado o metastásico, que hubieran recibido al menos una terapia sistémica previa y que presenten buen estado funcional, sólo bajo un acuerdo de reducción de precio al no ser costo-efectivo con el precio actual.¹⁵

En Argentina, el nivolumab no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (P.M.O) ni al Sistema Único de Reintegro (S.U.R).^{16,17}

BIBLIOGRAFÍA

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Sep 2014;25 Suppl 3:iii49-56.
2. Malouf GG, Flippot R, Khayat D. Therapeutic Strategies for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in Whom First-Line Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Directed Therapies Fail. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. May 2016;12(5):412-420.
3. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma. 2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_cgr.pdf. Accessed May 27, 2016.
4. Cáncer renal avanzado a células claras. *Guía de Práctica Clínica*. Argentina: Instituto Nacional del Cáncer; 2014: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000515cnt-40-Cancer_Renal_Avanzado_a_Celulas_Claras_2014.pdf. Accessed Julio 2016.
5. Síntesis Técnica para Profesionales - Nivolumab. ANMAT; 2016: http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST_NIVOLUMAB.pdf. Accessed Agosto 2016.
6. Disposición N°1935. ANMAT; 2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1935-16.pdf. Accessed Agosto 2016.
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. Nov 5 2015;373(19):1803-1813.
8. Kidney Cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*: NCCN; 2016: www.nccn.org/patients. Accessed Julio 2016.
9. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Renal en el Adulto. *Evidencias y Recomendaciones*. México: CENETEC; 2013: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_607_13_CA_RENAL/607GER.pdf. Accessed Agosto 2016.
10. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology; 2014.
11. pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Clinical Guidance Report - Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Renal Cell Carcinoma. Canada: pCODR; 2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_mrcc_in_cgr.pdf. Accessed Agosto 2016.
12. Nivolumab (Opdivo). *Number 0892*: Aetna; 2016: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0892.html. Accessed Agosto 2016.
13. BlueCross BlueShield of Tennessee Medical Policy Manual - Nivolumab. BCBST; 2016: <https://www.bcbst.com/mpmanual/Nivolumab.htm>. Accessed Agosto 2016.
14. Opdivo, nivolumab. Blue Regence; 2016: <http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru390.pdf>. Accessed 2016 05 30.
15. pCODR Expert Review Committee (pERC) Initial Recommendation. *Drug: Nivolumab*: pCODR; 2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_mrcc_in_rec.pdf. Accessed Agosto 2016.
16. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 1048/2014. . http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf.
17. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (P.M.O). Resolución 201/2002. http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201. Accessed May 26, 2016.