



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE NIVOLUMAB PARA CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO DESPUES DE TRATAMIENTO PREVIO

### Introducción

El cáncer de células renales (CCR) es una enfermedad que se origina en el revestimiento de los túbulos renales (o corteza renal) y presenta varios subtipos. El más frecuente de ellos es el Carcinoma renal de células claras (CRCC) (80%). En este tipo de cáncer renal se han validado los resultados de la terapia dirigida y la inmunoterapia.

El carcinoma de células renales se asocia con una gran variedad de signos y síntomas. Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos (la localización más frecuente de metástasis es a nivel pulmonar, mediastínico, óseo, hepático y cerebral).

El CRCC es responsable del 3% de todos los tumores malignos en el adulto, y del 2,2% de las muertes por cáncer. La incidencia del cáncer renal en España es de 6.474 nuevos casos según datos de 2012. Se estima que en cinco años la prevalencia será del 3,2%. Es un 50% más frecuente en hombres que en mujeres. En más del 75% de los casos se diagnostica por encima de los 60 años de edad. No es habitual en menores de 40 años y es raro en niños.

La historia natural del CRCC es muy variable. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentarán enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución.

### Indicaciones formalmente aprobadas:

#### AEMPS y EMA:

Tratamiento en monoterapia de pacientes con carcinoma avanzado de células renales después de un tratamiento previo, en adultos.

#### Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Se dispone de un ensayo pivotal fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado con comparador activo (everolimus) (CA209025 – Checkmate 025).

**Checkmate 025** comparó la eficacia y seguridad de Nivolumab en comparación con Everolimus en 821 pacientes  $\geq$  18 años de edad con confirmación histológica del CCR avanzado o metastásico con un componente de células claras y enfermedad medible según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1) y que hubieran recibido previamente uno o dos regímenes de tratamiento antiangiogénico. Como criterio adicional, no más de tres regímenes previos de terapia sistémica, incluyendo citoquinas y quimioterapia citotóxica. Progresión de la enfermedad durante o después del último régimen de tratamiento y durante los 6 meses antes de la inscripción en el estudio. Pacientes con estado funcional de Karnofsky de al menos 70 en el momento del ingreso al estudio.



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE NIVOLUMAB PARA CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO DESPUES DE TRATAMIENTO PREVIO

Las variables principales de eficacia y seguridad fueron la Supervivencia Global (SG) y la incidencia de eventos adversos (EA). Las variables secundarias: 1) la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) 2) la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y 3) los resultados en Calidad de Vida

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

-La **variable principal** SG, obtuvo una mediana de 25,0 meses en el grupo de Nivolumab, y de 19,6 meses el grupo de Everolimus; (HR, 0.73; IC 95%, 0,57-0,93,  $p=0.002$ ). El HR obtenido fue de 0,73 (IC95% 0,57 - 0,93;  $p=0,002$ ), con lo que nivolumab produce una reducción del riesgo instantáneo de muerte del 27%. Estos resultados en SG presentan una elevada relevancia clínica y proporcionan evidencia de beneficio en pacientes con CRCC avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo.

- La variable secundaria SLP fue similar en nivolumab y en everolimus (medianas de 4,6 frente a 4,4 meses; HR 0,88; IC del 95%: 0,75 - 1,03;  $p = 0,11$ ), lo que resulta discordante con el efecto observado en cuanto a la SG.

Los investigadores llevaron a cabo un análisis de subgrupos en los pacientes que no habían fallecido o que no tuvieran progresión de la enfermedad tras los primeros 6 meses de tratamiento, observando que la SLP fue significativamente mayor para nivolumab (15,6 meses; IC95%:11,8-19,6) que para everolimus (11,7 meses; IC95% 10,9 – 14,7) con un HR de 0,64 (IC95%, 0,47 - 0,88), reforzando la idea de que es necesaria la selección de pacientes que más pueden beneficiarse de la inmunoterapia.

- La diferencia de tasas de respuesta objetiva fue favorable a nivolumab, con un NNT de 6 (IC 95%:5- 7). Respecto a la calidad de vida, los valores en la puntuación FKSIDRS con nivolumab aumentaron con el tiempo y mejoraron significativamente respecto a everolimus.

- **Criterio primario de seguridad:**

En el ensayo pivotal, los efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de everolimus que en el de nivolumab. Entre los más frecuentes se observaron fatiga, erupción cutánea, prurito, diarrea, náuseas y disminución del apetito.

- El evento más frecuente de grado 3 o grado 4 fue la fatiga. No se conocen datos aún sobre la toxicidad acumulativa a largo plazo, la duración del tratamiento necesario ni la terapia de combinación.



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE NIVOLUMAB PARA CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO DESPUES DE TRATAMIENTO PREVIO

- **Criterio secundario de conveniencia:**

La vía de administración parenteral es una vía de administración no preferente frente a la vía oral en la mayor parte de los pacientes, aunque en este caso, no se estima que la forma de administración de nivolumab pueda influir negativamente en la adherencia del tratamiento.

- **Criterio secundario de coste:**

El coste es superior a las alternativas evaluadas, aunque con una mejora en 5,4 meses en SG, dando lugar a un CEI de 58.726 €/AVG. Si ajustamos por calidad de vida estos CEI serían de 43.323 € y 22.816 €/AVAC ganado respectivamente.

- El coste anual adicional para un hospital que atiende un área de 220.000 habitantes, podría ser de 264.270 € con un número de años de supervivencia adicionales de 4,5 años. El impacto económico a nivel nacional se situaría entre los 59,3 y los 31,2 millones de euros, según realicemos el cálculo con el PVL o con un precio estimado menor.

### PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

#### **Nivolumab (Opdivo®)**

**Se recomienda que SE INCLUYA EN LA GFT con recomendaciones específicas (D-1):**

Para el tratamiento de los pacientes con cáncer renal avanzado o metastático **en segunda línea de tratamiento que cumplan los siguientes criterios:**

- Pacientes que presenten un Índice de Karnofsky (IK)  $\geq$  70%
- Sin metástasis cerebrales no controladas y
- Que hayan progresado a un tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina Kinasa del receptor del VEGF:
  - Cabozantinib o Nivolumab en función del perfil del paciente.
  - Axitinib se puede valorar como alternativa de tratamiento en aquellos pacientes que no se consideren candidatos a Nivolumab o Cabozantinib.

**Se recomienda como tratamiento de primera línea, los siguientes:** Sunitinib, pazopanib para los pacientes en los que sunitinib no sea adecuado o no lo toleren, con carácter excepcional, de forma individualizada y con el visto bueno de la Dirección de cada Hospital, tamsirolimus para pacientes con mal pronóstico y Bevacizumab+interferon para los pacientes con problemas cardiológicos.

**En tercera línea de tratamiento:** Cabozantinib o Nivolumab en aquellos pacientes que mantengan un buen estado general, con un IK  $\geq$  70%.

**Las cuartas líneas de tratamiento** se resolverán a través de solicitudes individualizadas.