

NIVOLUMAB + CABOZANTINIB

en Ca renal avanzado, 1ª línea

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Marzo 2021

Revisado en reunión GHEMA - febrero 2022

Revisión final SAS – junio 2023

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	12
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	14
4.1 Mecanismo de acción	14
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación	14
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	14
4.4 Utilización en poblaciones especiales	15
4.5 Farmacocinética.....	16
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	17
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	17
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	17
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	19
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	27
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	36
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	37
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	37
5.3.b Comparaciones indirectas	37
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	37
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	38
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	45
5.4.1 Guías de Práctica clínica	45
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	46
5.4.3 Opiniones de expertos	47
5.4.4 Otras fuentes.....	47
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	48
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	48
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	48
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	57
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	57
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	57

7. AREA ECONÓMICA	60
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	60
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	64
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	64
7.3 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	65
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	67
7.5 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento a nivel del hospital.....	67
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	67
8.1 Descripción de la conveniencia	67
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	68
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	68
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	68
9.2 Decisión	72
9.3 Plan de seguimiento	73
9.4 Necesidades de investigación	73
10. BIBLIOGRAFÍA	74

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AUC: Área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática
AVAC: años de vida ajustados por calidad
CADTH: <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCR: Carcinoma de células renales
CCRm: Carcinoma de células renales metastásico
CEI: Coste eficacia-incremental
Cmax: Concentraciones máximas
CTCAE: Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer
DRO: Duración de la respuesta objetiva
EMA: <i>European Medicines Agency</i>
EPAR: <i>European Public Assessment Report</i>
ESMO: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA: <i>Food and Drug Administration</i>
GHEMA: Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía
GIST: Tumor del estroma gastrointestinal
HR: Hazard ratio
IgG1: Inmunoglobulina G1
IH: Insuficiencia hepática
IMDC: Consorcio Internacional de Bases de Datos Metastásicas <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
IR: Insuficiencia renal
MSKCC: <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
MRO: Mejor respuesta objetiva
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NMA: Network Meta-Analysis
PD-1: Receptor de la muerte celular programada-1
PD-L1: Ligando del receptor de la muerte celular programada-1
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia libre de progresión
TRO: Tasa de repuesta objetiva
TTR: Tiempo hasta respuesta objetiva
VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGFR: Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

Citar este informe como: Ferrer Machín A., Salguero Olid A. NIVOLUMAB + CABOZANTINIB en el tratamiento de primera línea de cáncer renal avanzado. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía. Marzo 2021.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH).

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME^(1,2)

Fármaco: Nivolumab + cabozantinib

Indicación clínica solicitada: Carcinoma de células renales metastásico o avanzado no tratado previamente.

Autores / Revisores: Alejandro Ferrer Machín (autor), Alba Salguero Olid (tutora)

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses (Ver declaración en anexo al final del informe)

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0 y Guía de evaluación económica e impacto presupuestario

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA para evaluar el posicionamiento terapéutico de esta terapia combinada en el carcinoma de células renales avanzado.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Nivolumab

Nombre comercial: Opdivo®

Laboratorio: Bristol-Meyers Squibb Pharma EEIG

Grupo terapéutico.

Denominación: Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC17

Vía de administración: Vía intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario (H)

Información de registro: Procedimiento centralizado EMA.

- Autorizado FDA: diciembre 2014.
- Autorizado EMA: junio 2015.
- Autorizado AEMPS: julio 2015.

A fecha de revisión y publicación del presente informe, existe **resolución de no financiación** de la combinación nivolumab + cabozantinib en la indicación evaluada:

No se incluye en la prestación farmacéutica del SNS la indicación de cabozantinib en combinación con nivolumab, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	PVL + IVA (1)
Opdivo 40 mg/4ml concentrado para solución para perfusión	1 vial	706935	550,05 €
Opdivo 100 mg/10ml concentrado para solución para perfusión	1 vial	706934	1.375,13 €

(1) Precio notificado del medicamento (previo a la negociación de precio para la financiación de esta indicación en España). Según la normativa, al incorporar nuevas indicaciones sería esperable una revisión del precio a la baja.

Nombre genérico: Cabozantinib

Nombre comercial: Cabometyx®

Laboratorio: Ipsen Pharma

Grupo terapéutico.

Denominación: Inhibidores directos de la protein-quinasa

Código ATC: L01XE26

Vía de administración: Vía oral

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario (DH)

Información de registro: Procedimiento centralizado EMA. Este medicamento tuvo una evaluación acelerada.

- Autorizado FDA: abril 2016.
- Autorizado EMA: septiembre 2016.
- Autorizado AEMPS: diciembre 2016.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	PVL + IVA (1)
Cabometyx 20 mg comprimidos recubiertos con película	30 comprimidos	713741	205,9 €
Cabometyx 40 mg comprimidos recubiertos con película	30 comprimidos	713742	205,9 €
Cabometyx 60 mg comprimidos recubiertos con película	30 comprimidos	713744	205,9 €

(1) Precio notificado del medicamento (previo a la negociación de precio para la financiación de esta indicación en España). Según la normativa, al incorporar nuevas indicaciones sería esperable una revisión del precio a la baja.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2. a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 1: Descripción del problema de salud	
Definición ^(3,4)	<p>El carcinoma de células renales (CCR) representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales, típicamente se origina en la corteza renal y presenta varios subtipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Carcinoma de células claras</u> (80%): el más frecuente. Este tipo de células pueden tener un crecimiento que varía de lento (grado 1) hasta rápido (grado 4). Para su tratamiento se ha aprobado la terapia dirigida y la inmunoterapia.

	<p>- <u>Carcinoma papilar</u> (15%): a su vez se divide en subtipo 1 y subtipo 2 (más agresivo). Su tratamiento es igual al de células claras, aunque se recomienda su tratamiento dentro de un ensayo clínico.</p> <p>- <u>Carcinoma cromóforo y oncocitoma</u> (5%): este último tiene un crecimiento muy lento y rara vez tiene capacidad para diseminarse.</p> <p>- <u>Carcinoma de los conductos colectores</u> (<1%): con un comportamiento similar a carcinoma de células transicionales de vejiga y vías urinarias. Su tratamiento recomendado es la quimioterapia basada en platino.</p> <p>- <u>Variante sarcomatoide</u>: se caracteriza por su rápido crecimiento siendo un tipo más agresivo. Puede coexistir con cualquiera de los subtipos anteriores.</p> <p>Por otra parte, el carcinoma de células transicionales se origina en la pelvis renal y no en la corteza, es un tipo histológico que sugiere enfermedad de las vías urinarias (desde la pelvis renal, pasando por los uréteres hasta vejiga y uretra). Este tipo de tumores tiene un comportamiento y tratamiento diferentes. El nefroblastoma o tumor de Wilm's es otro tipo de cáncer renal que se presenta típicamente en la infancia.</p>
<p>Principales manifestaciones clínicas (3,4,5)</p>	<p>Los pacientes con CCR pueden presentar una variedad de síntomas; muchos pacientes permanecen asintomáticos hasta que la enfermedad está avanzada. En el momento de la presentación, aproximadamente el 25% tiene metástasis a distancia o enfermedad locorregional avanzada.</p> <p>Se ha descrito como típica la asociación de hematuria, masa y dolor en costado, pero esta triple asociación tan solo está presente en un 10% de los casos. La hematuria aparece en más de la mitad de los casos, pero puede no ser visible y tan solo evidenciarse en un análisis de orina (hematuria microscópica).</p> <p>La anemia, fiebre y pérdida de peso son relativamente frecuentes en este tipo de tumores. Menos frecuentes son la policitemia y la hipercalcemia.</p>
<p>Incidencia y prevalencia (3,6,7)</p>	<p>El cáncer de células renales es responsable de un 2-3% de todos los tumores malignos en el adulto, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres.</p> <p>Según datos de GLOBOCAN 2020, se diagnosticaron 431.288 nuevos casos de cáncer de riñón en el mundo, lo que representa el 2,2% de todas las neoplasias. Esto lo convierte en el 14º tumor más frecuente del mundo. Además, se produjeron 179.368 muertes por cáncer de riñón en todo el mundo. En España, la incidencia estimada en 2020 fue de 7.300 casos (5.109 en hombres y 2.151 en mujeres).</p>
<p>Evolución / Pronóstico (3,4,8,9)</p>	<p>Aproximadamente un 30% de los pacientes se presentarán con enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución.</p> <p>En pacientes con carcinoma renal metastásico (CCRm), las características anatómicas e histológicas clásicas tienen un valor pronóstico limitado. El factor de pronóstico clínico más importante en CCRm es el ECOG. Varios modelos pronósticos</p>

	<p>se han desarrollado hasta la fecha, pero los más utilizados son el MSKCC y los modelos IMDC.</p> <p>Los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) identificaron cinco variables como factores de riesgo para baja supervivencia: tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento de < 1 año, índice de Karnofsky < 80%, lactato deshidrogenasa sérica elevada, hemoglobina sérica baja y calcio sérico corregido alto. Estos factores se combinaron para estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo con pronóstico favorable (0 factores de riesgo), intermedio (1-2 factores de riesgo) o pobre (3 o más factores de riesgo), con supervivencia global media de 30, 14 y 5 meses, respectivamente.</p> <p>El International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) identificaron seis predictores independientes de mal pronóstico: tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento < 1 año, perform índice de Karnofsky < 80%, hemoglobina sérica baja, calcio sérico corregido alto, neutrofilia y trombocitosis. Los seis factores de riesgo predefinidos fueron validados como predictores independientes de supervivencia. La mediana de la supervivencia global en grupos favorables (0 factores de riesgo), intermedios (1-2 factores de riesgo) y de riesgo alto o pronóstico pobre (3 o más factores de riesgo) fue de 43,2, 22,5 y 7,8 meses, respectivamente.</p>
<p>Grados de gravedad / Estadaje ^(3, 10)</p>	<p>El sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) se utiliza para evaluar la extensión anatómica de la enfermedad y definir grupos de estadios pronósticos. La extensión anatómica de la enfermedad es el factor más constante que influye en el pronóstico en pacientes con CCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio I: el tumor mide ≤ 7 centímetros y se encuentra limitado al riñón. • Estadio II: el tumor mide > 7 centímetros y se encuentra limitado al riñón. • Estadio III: el tumor invade la glándula suprarrenal situada justo encima del riñón o la capa de tejido graso que rodea al riñón o los vasos sanguíneos principales del riñón (como la vena cava) y puede invadir los ganglios linfáticos abdominales. • Estadio IV: el cáncer se extendido a otros órganos como intestino, páncreas, los pulmones, el hígado o los huesos, provocando metástasis a distancia.

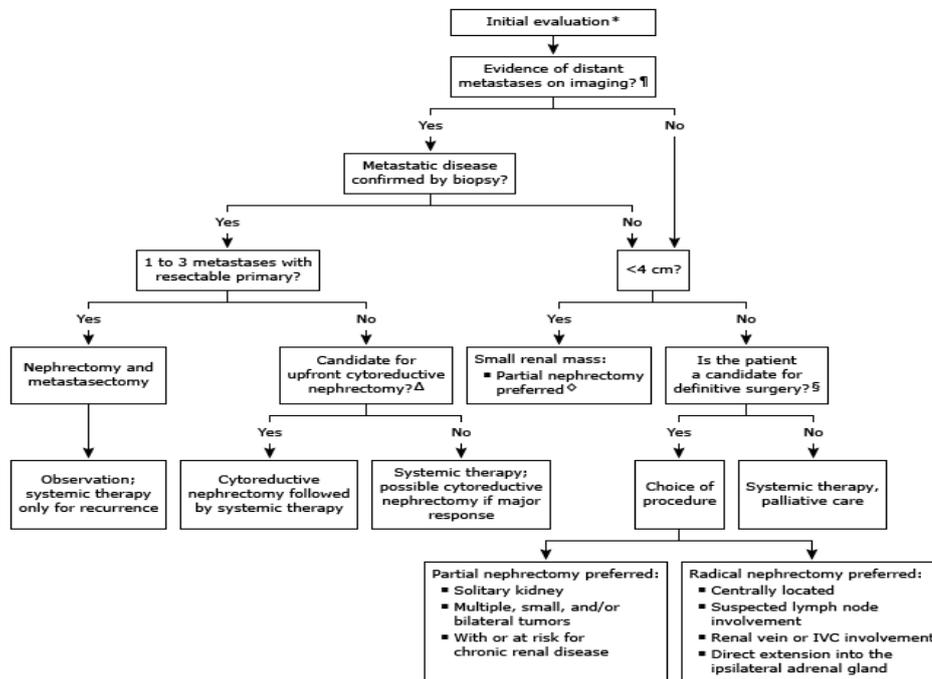
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

El abordaje inicial de un paciente con CCR debe considerar la extensión de la enfermedad, así como la edad y comorbilidades del paciente. El CCR se puede clasificar como

- Enfermedad localizada: esto incluye los estadios I, II y III.
- Enfermedad avanzada: incluye un tumor que invade más allá de la fascia de Gerota o se extiende a la glándula suprarrenal ipsilateral (T4) y enfermedad metastásica (M1). Cualquiera de estos hallazgos constituye un CCR en estadio IV.

Figura 1: Evaluación inicial y tratamiento de carcinoma renal¹¹.

Initial evaluation and treatment of renal cell carcinoma



IVC: inferior vena cava; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging.

* Preliminary diagnosis is based upon characteristic findings on imaging studies (CT/MRI); tissue diagnosis is generally obtained at time of definitive surgery.

¶ Chest imaging, additional studies as clinically indicated to look for evidence of metastases.

Δ Selection of patients should be done with considerable care so that appropriate patients can proceed with systemic therapy; important factors include good performance status, ability to perform adequate debulking, and favorable- or low-intermediate-risk diseases. Refer to UpToDate topic on the role of surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma.

◊ Partial nephrectomy is the preferred approach to confirm the diagnosis and treat a renal mass <4 cm. However, thermal ablation (cryotherapy, radiofrequency ablation) or active surveillance may be appropriate alternatives for patients who are not surgical candidates. The choice between these approaches is guided by local expertise and patient preference. Refer to UpToDate topic on the diagnostic approach, differential diagnosis, and treatment of a small renal mass.

§ Based upon factors including patient preference, age, and comorbidities.

UpToDate®

Manejo de enfermedad localizada

Cuando los pacientes con CCR presentan una enfermedad localizada, la terapia definitiva a menudo puede ser curativa.

La cirugía es curativa en la mayoría de los pacientes con CCR que no tienen metástasis. Por lo tanto, la cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad en estadios I, II y III. El tratamiento puede requerir una nefrectomía radical, aunque se prefiere una nefrectomía parcial para preservar el parénquima renal en pacientes adecuadamente seleccionados. Otros procedimientos ablativos (p. ej., crioterapia, ablación por radiofrecuencia) pueden ser una alternativa importante para pacientes con masas renales relativamente pequeñas que no son candidatos para cirugía.

No existe una función clara para la terapia adyuvante sistémica dirigida o la inmunoterapia después de la resección quirúrgica completa. Fuera de un ensayo clínico, no se recomienda la terapia

adyuvante, ya que este enfoque no confiere un beneficio claro de supervivencia global (SG) y aumenta la toxicidad.

Manejo de la enfermedad avanzada

Papel de la cirugía y la terapia local

El ensayo clínico aleatorizado CARMENA demostró que la nefrectomía citorreductora (NC) no debe considerarse el estándar de pacientes de riesgo intermedio y alto de MSKCC con tumores primarios asintomáticos. Los resultados de este ensayo no deben utilizarse en pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen, buen PS y riesgo bajo e intermedio.

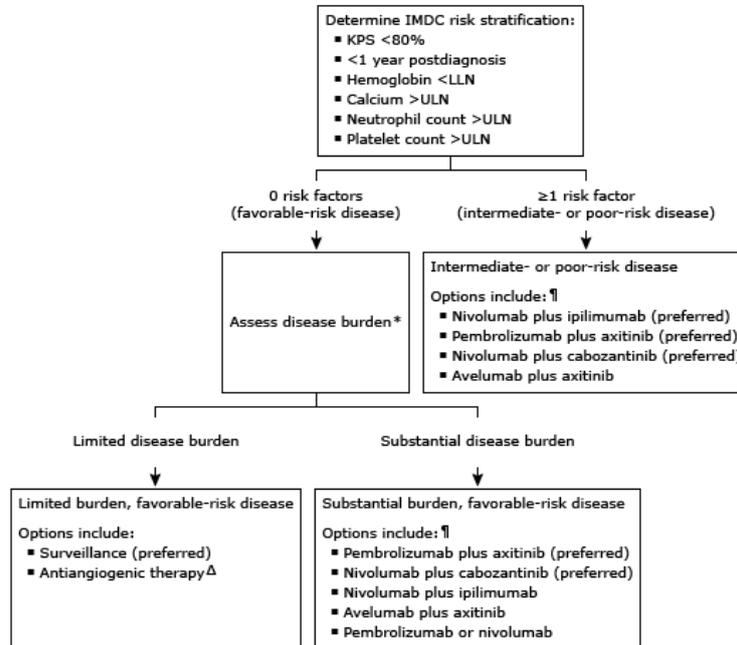
La metastasectomía y otras estrategias de tratamiento local se pueden considerar y llevar a cabo para pacientes seleccionados. Un buen PS, oligometástasis, enfermedad metacrónica con intervalo libre de enfermedad superior a 2 años, ausencia de progresión con la terapia sistémica, grado de Fuhrman bajo o intermedio y resección completa se han asociado con un resultado favorable después del tratamiento local de metástasis de CCR.

Tratamiento sistémico para CCR de células claras (CCRcc)

Las recomendaciones se relacionan principalmente con la histología de células claras, ya que la mayoría de los ensayos fundamentales se han realizado en este subtipo histológico que es más común. Para la mayoría de los pacientes con CCRcc avanzado, la terapia sistémica suele iniciarse de inmediato cuando hay una enfermedad irreseccable, ya sea metastásica o localmente avanzada. La decisión de iniciar la terapia sistémica y la selección de los medicamentos dependen de los síntomas relacionados con la enfermedad, las comorbilidades del paciente y la estratificación del riesgo tumoral.

Figura 2: Algoritmo de manejo del CCR de células claras metastásico¹⁴

Approach to initial systemic therapy in patients with metastatic clear cell RCC



Patients with advanced or metastatic clear cell RCC are typically treated with systemic therapy as initial treatment. The decision to start systemic therapy and the selection of agent(s) depend on disease-related symptoms, patient comorbidities, and tumor risk stratification. Listed treatments are preferred options, although alternative agents that are not listed may also be effective. Clinical trials are encouraged if available.

Select patients may be candidates for cytoreductive nephrectomy prior to initiation of immunotherapy. Refer to UpToDate content on surgical management of RCC.

RCC: renal cell carcinoma; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky performance status; LLN: lower limit of normal; ULN: upper limit of normal.

* Patients with limited disease on imaging are usually asymptomatic. However, the decision to treat must take into account multiple factors, including rate of growth, location of tumor (eg, proximity to vital organs with potential for damage), and symptoms.

¶ For those who are ineligible for or choose to forego initial treatment with immunotherapy combinations, regardless of risk category, we offer antiangiogenic therapy with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. The preferred agent depends on risk stratification and patient comorbidities. Refer to UpToDate content on targeted therapy for RCC.

Δ For patients with limited burden, favorable-risk disease who desire a more aggressive management approach, options include sunitinib or pazopanib. Refer to UpToDate content on targeted therapy for RCC.

UpToDate®

Enfermedad de riesgo bajo con carga de enfermedad limitada:

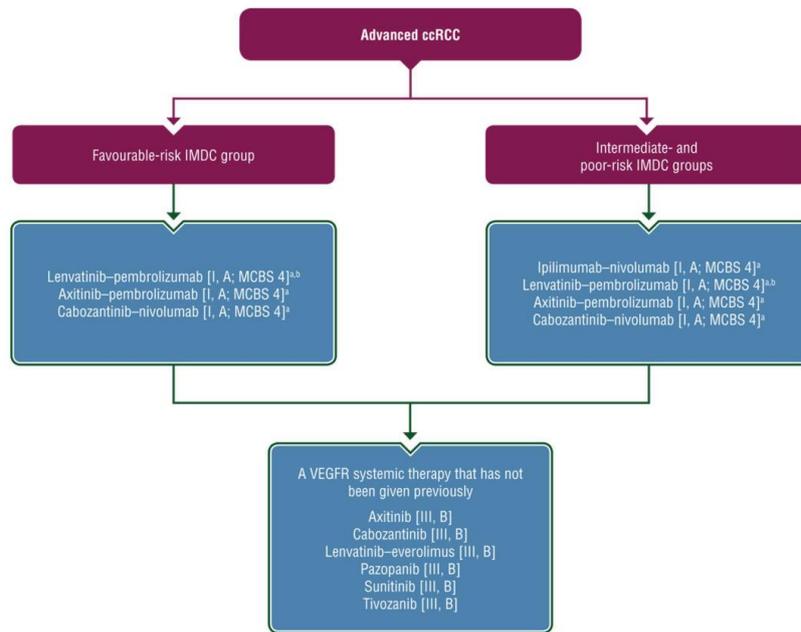
Para pacientes con enfermedad de riesgo bajo sin tratamiento previo con carga de enfermedad limitada se prefiere una vigilancia activa estrecha, en lugar de iniciar la terapia sistémica, para determinar el ritmo de la enfermedad (recomendación de grado 2C). La vigilancia permite aplazar la terapia y su toxicidad asociada hasta que se documente una progresión de la enfermedad más convincente.

Alternativamente, para aquellos pacientes con una carga de enfermedad limitada que desean un enfoque de manejo más agresivo, una opción alternativa incluye la terapia antiangiogénica de agente único, típicamente sunitinib o pazopanib.

Elección de la terapia sistémica de primera línea:

Para los pacientes con CCR avanzado sin tratamiento previo en los que está indicado el tratamiento sistémico, se recomiendan regímenes basados en inmunoterapia con inhibidores de puntos de control en lugar de la terapia antiangiogénica. La terapia con inhibidores de PD-1 de primera línea con terapia dirigida a VEGFR o inhibición del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) ha mejorado el resultado general para los pacientes con CCRcc avanzado. Las combinaciones lenvatinib + pembrolizumab (aprobación de la FDA; no aprobado por la EMA), axitinib + pembrolizumab (no financiado en el SNS) o cabozantinib + nivolumab son recomendadas como tratamiento de primera línea de CCRcc avanzado independientemente de los grupos de riesgo del IMDC [I, A]. No existe una combinación preferida de inhibidor de la tirosina quinasa de VEGFR (TKI) - inhibidor de PD-1. Ipilimumab en combinación con nivolumab está indicado y financiado en el SNS para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto [I, A]. Sunitinib [I, A], pazopanib [I, A] y tivozanib [II, B] son alternativas a las combinaciones de primera línea basadas en inhibidores de PD-1 cuando la inmunoterapia está contraindicada o no está disponible. Cabozantinib (no financiado en el SNS) está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado [II, A], mientras que la vigilancia puede ser adecuada para pacientes seleccionados con enfermedad de riesgo favorable IMDC con bajo nivel tumoral [III, C].

Figura 3: Manejo del CCR de células claras avanzado según la ESMO¹³



3.3 Características comparadas con otras alternativas similares (13-23)

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	NIVOLUMAB + CABOZANTINIB (OPDIVO® + CABOMETYX®)	PEMBROLIZUMAB + AXITINIB (KEYTRUDA® + INLYTA®)	SUNITINIB (SUTENT®)	PAZOPANIB (VOTRIENT®)	TIVOZANIB (FOTIVDA®)	CABOZANTINIB (CABOMETYX®)	NIVOLUMAB + IPIILUMAB (OPDIVO®+YERVOY®)	AVELUMAB + AXITINIB (BAVENCIO®+INLYTA®)	PEMBROLIZUMAB + LENVATINIB (KEYTRUDA+KISPLIX®)
Presentación	Viales 40 mg/4ml y 100mg/10ml de nivolumab concentrado para solución para perfusión + Comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 40 mg y 60 mg de cabozantinib	Vial 25mg/ml de pembrolizumab con polvo para concentrado para solución para perfusión. + Comprimidos recubiertos con película de 1mg y 5mg de axitinib	Cápsulas duras de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg	Comprimidos recubiertos con película de 200 y 400 mg.	Cápsulas duras de 890 mcg y 1340 mcg.	Comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 40 mg y 60 mg	Viales 40 mg/4ml y 100mg/10ml de nivolumab concentrado para solución para perfusión + Viales 50mg/10ml y 200mg/40ml de ipilimumab concentrado para solución para perfusión	Vial de 20mg/ml de avelumab concentrado para solución para perfusión + Comprimidos recubiertos con película de 1m y 5mg de axitinib	Vial 25mg/ml de pembrolizumab con polvo para concentrado para solución para perfusión. + Cápsulas duras de 10mg y 4mg de lenvatinib
Posología	La dosis recomendada de nivolumab es de 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas administrados por vía intravenosa durante 30 o 60 minutos. La dosis recomendada de cabozantinib es de 40 mg por vía oral una vez al día	La dosis recomendada de pembrolizumab es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados por vía intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de axitinib es de 5 mg por vía oral dos veces al día	La dosis recomendada es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante 4 semanas, seguido por 2 semanas de descanso	La dosis recomendada es de 800 mg por vía oral una vez al día	La dosis recomendada es de 1340 microgramos por vía oral una vez al día durante 21 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días	La dosis recomendada es de 60 mg por vía oral una vez al día	La dosis recomendada de nivolumab es de 3 mg/Kg seguido de 1 mg/kg de ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas. Tras cuatro ciclos, continúa con nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas	La dosis recomendada de avelumab es de 800 mg cada 2 semanas administrados por vía intravenosa durante 60 minutos. La dosis recomendada de axitinib es de 5 mg, por vía oral dos veces al día.	La dosis recomendada de pembrolizumab es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados por vía intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día
Indicación... aprobada en FT	Tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CCR avanzado	Tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CCR avanzado	Tratamiento de CCR avanzado/metastásico o en adultos	Tratamiento de primera línea de CCR en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado y que nunca hayan recibido inhibidores del	Tratamiento de CCR avanzado en pacientes sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto, o después del tratamiento con una	Tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CCR avanzado con riesgo intermedio/alto	Tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CCR avanzado	Tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CCR avanzado

					VEGFR ni de la vía mTOR	terapia previa dirigida al VEGFR			
Situación actual de financiación en el SNS en la indicación anterior	No incluida	No incluida	FINANCIADO	FINANCIADO	FINANCIADO	No incluida	FINANCIADO	No incluida	No incluida
Eventos adversos	Diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal., tos e infección del tracto respiratorio superior.	Diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, apetito disminuido, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT elevada, AST elevada, disfonía, tos y estreñimiento.	Disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales, decoloración de la piel y síndrome mano-pie.	Diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de ALT y AST.	Hipertensión, disfonía, cansancio y diarrea	Diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, disminución del apetito, embolismo, fatiga, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. AST elevada, ALT elevada, disgeusia, disminución recuento plaquetas, estomatitis, anemia, vómitos, disminución de peso, dispepsia y estreñimiento.	Fatiga, erupción, prurito, diarrea, náuseas, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, artralgia, apetito disminuido, pirexia, vómitos, hipertiroidismo	Diarrea, hipertensión, fatiga, náuseas, disfonía, disminución del apetito, hipotiroidismo, tos, cefalea, disnea y artralgias.	Diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, apetito disminuido, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT elevada, AST elevada, disfonía, tos y estreñimiento
Utilización de recursos	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	-	-	-	-	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día
Conveniencia	Administración intravenosa, el paciente tiene que ir al hospital cada 2 o 4 semanas + Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos	Administración intravenosa, el paciente tiene que ir al hospital cada 3 o 6 semanas + Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.	Administración intravenosa, el paciente tiene que ir al hospital cada 3 semanas	Administración intravenosa, el paciente tiene que ir al hospital cada 2 semanas + Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos	Administración intravenosa, el paciente tiene que ir al hospital cada 3 o 6 semanas + Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción ^(15,16)

Nivolumab: 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, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce 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. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

Cabozantinib: molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosin quinazas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosin quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación ⁽²⁴⁾

FDA: combinación de nivolumab y cabozantinib para el tratamiento de primera línea de cáncer renal avanzado [Fecha de aprobación: 22/01/21]

EMA: combinación de nivolumab y cabozantinib para el tratamiento de primera línea de cáncer renal avanzado [Fecha de aprobación: 13/04/21]

4.3 Posología, forma de preparación y administración ^(15,16,24)

Posología:

La dosis recomendada de nivolumab es de 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. En el caso de reacciones adversas asociadas al nivolumab se debe interrumpir el tratamiento hasta la recuperación de estos eventos adversos hasta grado 0-1, o suspender permanentemente el fármaco en el caso de toxicidad grave.

La dosis recomendada de cabozantinib es de 40 mg una vez al día sin comida. En el caso de reacciones adversas asociadas al cabozantinib se debe reducir la dosis de este fármaco a 20 mg cada 24 horas.

	Dosis recomendada	Duración de la terapia
Nivolumab	240 mg cada dos semanas (perfusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada cuatro semanas (perfusión intravenosa de 60 minutos)	Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 2 años
Cabozantinib	40 mg una vez al día sin comida	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

4.4 Utilización en poblaciones especiales ^(15,16)

Pediatría:

Nivolumab y cabozantinib: no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años:

Nivolumab: no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Los datos en primera línea para CCR en paciente de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población.

Cabozantinib: no se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal:

Nivolumab: de acuerdo con los datos de farmacocinética poblacional, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población.

Cabozantinib: se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática:

Nivolumab: según datos de farmacocinética poblacional, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos para insuficiencia hepática moderada o grave

son limitados. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ x hasta 3 x el LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total >3 x hasta 3 x el LSN y cualquier valor de AST).

Cabozantinib: en pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis. Dado que sólo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes.

4.5 Farmacocinética ^(15,16)

Nivolumab: la farmacocinética de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1-10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento, la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 7,9 ml/h y 25,0 días, y 86,6 µg/ml respectivamente, de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional.

No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas.

Cabozantinib:

- Absorción: Tras la administración oral de cabozantinib, las concentraciones plasmáticas máximas de cabozantinib se alcanzan entre 3 y 4 horas después de dicha administración. Los perfiles de concentración plasmática con respecto al tiempo muestran un segundo pico de absorción máxima aproximadamente 24 horas después de la administración, lo que sugiere que cabozantinib puede verse sujeto a recirculación enterohepática.

- Distribución: presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Basándose en el modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (V_z/F) se estimó en 212 l. La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.

- Metabolismo: es un sustrato para el metabolismo de CYP3A4 *in vitro*, puesto que un anticuerpo neutralizador de CYP3A4 inhibió la formación del metabolito XL184-N-óxido en $>80\%$ en una incubación con microsomas de hígado humano (HLM) catalizada por NADPH. Por contra, los anticuerpos neutralizadores de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tuvieron efecto alguno en la formación de metabolitos de cabozantinib. Un anticuerpo neutralizador de CYP2C9 demostró tener un efecto mínimo sobre la formación de metabolitos de cabozantinib (es decir, una reducción $<20\%$).

- **Eliminación:** En un análisis farmacocinético poblacional de cabozantinib utilizando datos recogidos de 1.883 pacientes y 140 voluntarios sanos normales tras la administración oral de dosis de un rango de 20 mg a 140 mg, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se estimó que el aclaramiento medio (CL/F) en estado estacionario era de 2,48 l/h. En un período de recogida de 48 días tras una sola dosis de cabozantinib-14C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54% en heces y el 27% en orina.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada (24-26)

Se dispone del informe oficial EPAR (21/04/21) donde aparece un ensayo pivotal: CHECKMATE-9ER.

Se dispone de informe de la FDA (22/01/21). En el mismo se describe el ensayo pivotal fase III: CHECKMATE-9ER.

En fecha 09/03/2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline con el filtro “Clinical queries” en su categoría “therapy”, opción “narrow” y palabras clave “nivolumab” AND “cabozantinib” AND “renal” AND “carcinoma”. Se obtuvieron 3 resultados dentro de los cuales hay solo un ensayo clínico fase III, el estudio CHECKMATE-9ER, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado en pacientes con CCR avanzado de células claras.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos (25, 26)

Tabla 3. Variables empleadas en el estudio CHECKMATE-9ER			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP) según revisión central independiente ciega en todos los pacientes que se sometieron a aleatorización	La definición primaria de SLP es el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la primera fecha de la progresión documentada, o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Se considerará que los participantes que mueren sin una progresión informada han progresado en la fecha de su muerte. Esta variable se analizó por una revisión central independiente ciega en todos los pacientes que se sometieron a aleatorización. La definición secundaria de la SLP es el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera progresión tumoral documentada, basada en las evaluaciones BICR (según los criterios Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero (sin censurar la terapia posterior).	Variable intermedia
Variabes secundarias	Supervivencia (SG) en todos los pacientes que se sometieron a aleatorización	Se define como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa. Un participante que no haya fallecido será censurado al final fecha de vida conocida	Variable final

	Tasa de respuesta objetiva (TRO)	Se define como la proporción de participantes asignados al azar que logran una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) utilizando los criterios RECIST 1.1. Esta variable se analizó por una revisión central independiente ciega en todos los pacientes que se sometieron a aleatorización	Variable intermedia
	Mejor respuesta objetiva (MRO)	La MRO se define como la designación de mejor respuesta registrada entre la fecha de la aleatorización y la fecha de progresión documentada objetivamente según RECIST 1.1 o la fecha de la terapia posterior (incluida la radioterapia dirigida al tumor y la cirugía dirigida al tumor), lo que ocurra primero.	Variable intermedia
	Duración de la respuesta objetiva (DRO) en respondedores	La duración de la respuesta (DRO) se define como el tiempo entre la fecha de la primera respuesta documentada confirmada (RC o PR) hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (según RECIST 1.1) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	Variable intermedia
	Tiempo de la respuesta objetiva (TTR)	El tiempo hasta la respuesta se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera respuesta documentada confirmada (CR o PR). Esta variable se analizó por una revisión central independiente ciega en respondedores	Variable intermedia
VARIABLES EXPLORATORIAS	SLP-2	Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión después de la terapia de segunda línea o muerte por cualquier causa, lo que sea que venga primero.	Variable intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
VARIABLES SECUNDARIAS	Incidencia de reacciones adversas de cualquier causa en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes con evento adverso de cualquier causa de acuerdo con los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), versión 4.0	Variable final
	Incidencia de reacciones adversas graves de cualquier causa en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes con evento adverso grave de cualquier causa de acuerdo con los CTCAE versión 4.0	Variable final
	Incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en pacientes que habían recibido al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes con evento adverso relacionado con el medicamento de cualquier grado de acuerdo con los CTCAE versión 4.0	Variable final
	Incidencia de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en pacientes que habían recibido al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes con evento adverso grave relacionado con el medicamento de acuerdo con los CTCAE, versión 4.0	Variable final
	Incidencia de eventos adversos inmunomediados en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes con evento adverso inmunomediado de acuerdo con los Criterios de terminología CTCAE versión 4.0	Variable final
	Incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes con evento adverso que provocó la interrupción del tratamiento	Variable final

	Incidencia de muertes en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes cuya muerte fue asociada al tratamiento	Variable final
	Uso de glucocorticoides en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes que recibieron glucocorticoides durante el ensayo clínico	Variable final
	Incidencia de anormalidades de laboratorio en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes que tuvieron alteraciones de los parámetros de laboratorio durante el ensayo clínico	Variable final
	Incidencia de eventos adversos de cualquier causa que obligaron al retraso del tratamiento en pacientes tratados con al menos una dosis	Se define como la proporción de pacientes con evento adverso que provocó el retraso del tratamiento	Variable final
CALIDAD DE VIDA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable exploratoria	Calidad de vida relacionada con la salud (FKSI-19)	Se define como la evaluación funcional de la calidad de vida relacionada con la salud del índice de síntomas renales de la terapia del cáncer (FSKI-19). Utiliza 5 categorías que van desde "nada en absoluto" a "mucho". Se incluyen 19 ítems para indicar si han tenido síntomas en los últimos 7 días. La puntuación va desde 0 a 76 (una puntuación mayor significa menos síntomas).	Variable final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos (25, 26)

Tabla 4. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma (CHECKMATE-9ER). N Engl J Med. 4 de marzo de 2021;384(9):829-41.

- **Nº de pacientes:** 651 pacientes

- **Diseño:** Ensayo de fase III, aleatorizado en proporción 1:1 y abierto, estratificado según la puntuación de riesgo pronóstico de IMDC, región geográfica y expresión tumoral del ligando PD-1 PD-L1

- **Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** 651 pacientes fueron aleatorizados a:

a) **Grupo activo:** Nivolumab más cabozantinib (323 pacientes). Nivolumab se administró por vía intravenosa a una dosis de 240 mg cada 2 semanas y cabozantinib se administró por vía oral a una dosis de 40 mg una vez al día. No se permitieron reducciones de dosis para nivolumab, pero sí para cabozantinib

b) **Grupo control:** Sunitinib (328 pacientes). Sunitinib se administró por vía oral a una dosis de 50 mg una vez al día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso (ciclo de 6 semanas). Se permitieron reducciones de dosis para el sunitinib.

Los tratamientos del ensayo continuaron hasta la progresión de la enfermedad o los efectos tóxicos inaceptables, con una duración máxima de 2 años del tratamiento con nivolumab.

No se permitió el cruce entre grupos.

Se permitieron retrasos en la dosis por eventos adversos para todos los fármacos del ensayo.

Se permitieron interrupciones para todos los fármacos del ensayo. En el grupo de tratamiento activo, se podía suspender un solo fármaco y continuar con el otro fármaco si no estaba relacionado con el evento adverso observado.

- **Criterios de inclusión:**

- ✓ Adultos con una edad ≥18 años
- ✓ Confirmación histológica de CCR con un componente de células claras, incluidos los participantes que también pueden tener características sarcomatoides
- ✓ ¿Pacientes con puntuación de riesgo pronóstico de IMDC alta? Intermedia? No se especifica
- ✓ Pacientes con un índice de Karnofsky de 70 o más (en una escala de 0 a 100)
- ✓ Pacientes con al menos una lesión tumoral medible según con criterios de tumores sólidos (RECIST), versión 1.1
- ✓ CCR avanzado (no susceptible de cirugía curativa o radioterapia) o metastásico (estadio IV del AJCC)
- ✓ Sin tratamiento sistémico previo para el CCR con la siguiente excepción: una terapia adyuvante o neoadyuvante previa para el CCR completamente resecable si dicha terapia no incluía un agente que se dirija a los receptores

- VEGF o VEGF y si la recurrencia ocurrió al menos 6 meses después de la última dosis de la terapia adyuvante o neoadyuvante
- ✓ Pacientes con tejido tumoral disponible para el análisis.

- Criterios de exclusión:

- ✓ Cualquier metástasis activa del SNC
- ✓ Cualquier enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada
- ✓ Cualquier afección que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otros medicamentos inmunosupresores dentro de los 14 días posteriores a la aleatorización.
- ✓ Participantes que hayan recibido una vacuna viva / atenuada dentro de los 30 días

- Pérdidas: De 1003 pacientes que inicialmente se incluyeron, se seleccionaron 651 pacientes para la aleatorización (1:1). 352 pacientes no fueron seleccionados de los cuales 223 no cumplieron con los criterios de inclusión, 26 no dieron su consentimiento, 13 murieron, 18 no fueron reportados, 17 otros motivos, 2 pérdidas de seguimiento, 2 datos incompletos y 1 evento adverso. 50 pacientes iban a recibir nivolumab + ipilimumab + cabozantinib (este brazo se suspendió por enmienda del protocolo).

En los pacientes aleatorizados a cada grupo, tres pacientes del grupo activo no recibieron al menos una dosis. Mientras que 8 personas del grupo control no recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado.

- Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar

- Cálculo del tamaño muestral: Los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en la variable principal SLP y en la variable secundaria SG. Asumiendo una tasa de fracaso de cribado del 25%, se preveía que sería necesario inscribir a aproximadamente 850 pacientes para aleatorizar a 638 (319 por brazo) en una proporción 1:1.

El análisis de la SLP debía realizarse en todos los pacientes aleatorizados después de un seguimiento mínimo de 9-10 meses, cuando se hubieran producido aproximadamente 350 eventos. Con un error de tipo I de 0,05 (de dos colas), se calculó que esto proporcionaba una potencia del 95% para detectar un HR de 0,68.

Si el análisis de la SLP entre todos los sujetos asignados al azar era estadísticamente significativo, la SG en la misma población debía probarse en un procedimiento de prueba jerárquico. Se calculó que aproximadamente 254 eventos (es decir, muertes) proporcionarían al menos un 80% de potencia para detectar un HR de 0,70 y un error general de tipo 1 de 0,05 (de dos colas). Se planificaron dos análisis intermedios formales para la SG, el primero en el momento del análisis final de la SLP, esperando observar 165 eventos de SG (65% de los eventos finales de SG previstos), y el segundo cuando se observaran aproximadamente 211 eventos (83% de los eventos finales de SG previstos). Los límites de detención para estos análisis se derivaron sobre la base del número real de eventos observados en el momento del análisis, utilizando la función de gasto α de O'Brien y Fleming. (0.011 en el primer análisis intermedio, 0.025 en el segundo intermedio y 0.041 en el final).

Resultados estudio CHECKMATE-9ER

Variable evaluada en el estudio	Nivolumab + Cabozantinib (n=323)	Sunitinib (n=328)	Diferencia	HR/OR (IC95%)	P
Variable principal:					
Supervivencia libre de progresión (definición primaria), mediana (IC95%)	16,6 meses (12,5 – 24,9)	8,3 meses (7,0 – 9,7)	8,3 meses	0,51 (0,41, 0,64)	<0,0001
Supervivencia libre de progresión (definición secundaria), mediana (IC95%)	14,3 meses (12,3 – 19,8)	8,3 meses (7,0 – 9,7)	6 meses	0,54 (0,44, 0,67)	<0,0001
Variable secundaria:					
Supervivencia global, mediana (IC95%)	NA (NE)	NA (22,6 – NE)	-	0,60 (0,40– 0,89)	0,001
Tasa de respuesta objetiva (IC95%)	55,7% (50,1-61,2)	27,1% (22,4-22,3)	28,6%	3,5 (2,5-5,0)	<0,0001
Duración de respuesta objetiva (IC95%)	20,2 meses (17,3-NA)	11,5 meses (8,3-18,4)	8,7 meses	-	-
Tiempo hasta la respuesta objetiva (IC95%)	2,8 meses (2,8-4,2)	4,2 meses (2,8-6,9)	-1,4 meses	-	-

NE: No estimada; NA: No alcanzada

Momento final de análisis de los datos: marzo 2020.

A continuación, se exponen las curvas de supervivencia del estudio CHECKMATE-9ER:

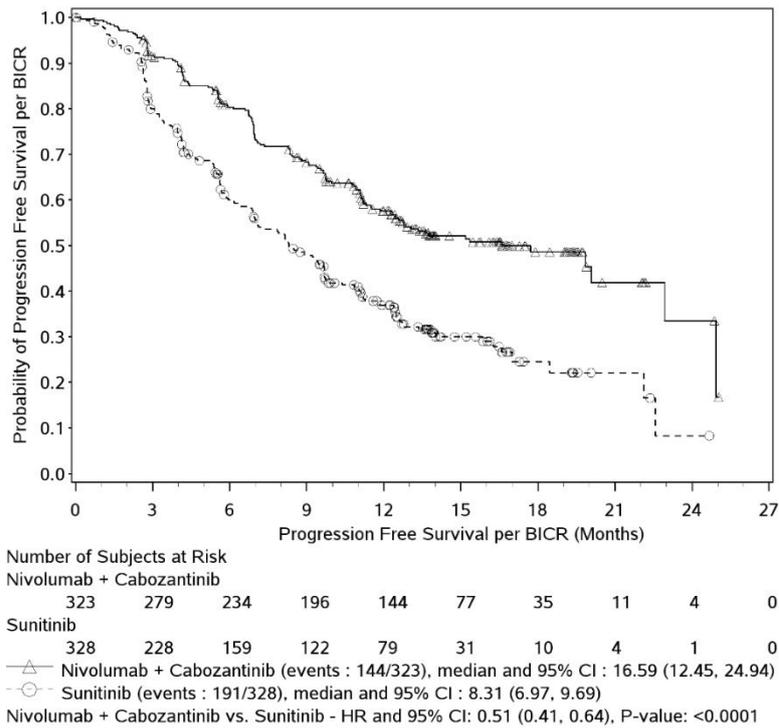
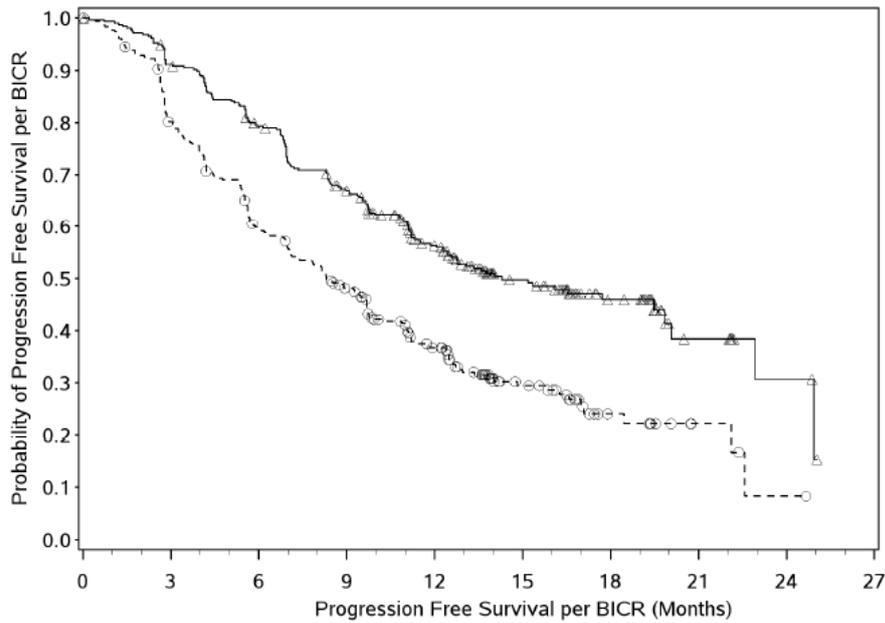


Figura 4. Curva de supervivencia libre de progresión (definición primaria). Imagen del EPAR



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Cabozantinib

323 287 246 204 151 81 38 12 4 0

Sunitinib

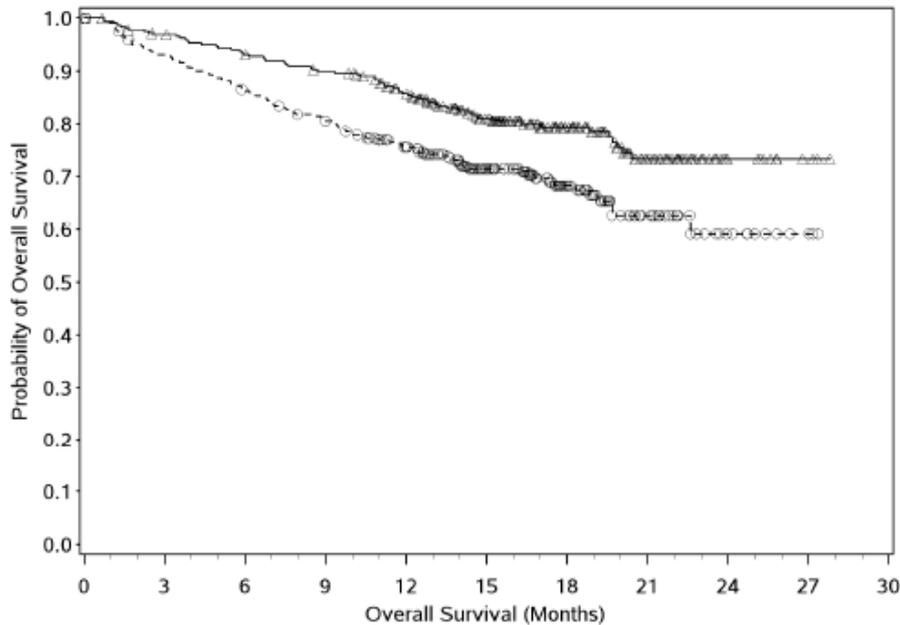
328 245 179 140 90 38 13 4 1 0

△ Nivolumab + Cabozantinib (events : 159/323), median and 95% CI : 14.29 (12.29, 19.84)

○ Sunitinib (events : 211/328), median and 95% CI : 8.31 (7.00, 9.69)

Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib - HR and 95% CI: 0.54 (0.44, 0.67), P-value: <0.0001

Figura 5. Curva de supervivencia libre de progresión (definición secundaria). Imagen del EPAR



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Cabozantinib

323 308 295 283 259 184 106 55 11 3 0

Sunitinib

328 296 273 253 223 154 83 36 10 3 0

△ Nivolumab + Cabozantinib (events : 67/323), median and 95% CI : N.A.

○ Sunitinib (events : 99/328), median and 95% CI : N.A. (22.60, N.A.)

Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib - HR and 98.89% CI: 0.60 (0.40, 0.89), P-value: 0.0010

Figura 6. Curva de supervivencia global. Imagen del EPAR

Con una mediana de seguimiento para la SG de 18,1 meses (rango: 10,6 a 30,6), la mediana de la SLP (definición primaria) fue de 16,6 meses (IC95%: 12,5-24,9) con nivolumab más cabozantinib y 8,3 meses (IC95%: 7,0-9,7) con sunitinib, y la probabilidad de SLP a los 12 meses fue de 57,6% (IC95%: 51,7-63,1) y 36,9% (IC95%: 31,1-42,8), respectivamente. El grupo de nivolumab más cabozantinib obtuvo una SLP superior a sunitinib, con HR de 0,51 (IC95%: 0,41-0,64; P <0,001). La mediana de la SLP (definición secundaria) fue de 14,3 meses (IC95%: 12,3-19,8) con nivolumab más cabozantinib y 8,3 meses (IC95%: 7,0-9,7) con sunitinib. El grupo de nivolumab más cabozantinib obtuvo una SLP superior a sunitinib, con HR de 0,54 (IC95%: 0,44-0,67; P <0,001).

La combinación de nivolumab más cabozantinib obtuvo mejor SG que sunitinib. La probabilidad de SG a los 12 meses fue del 85,7% (IC95%: 81,3-89,1) con nivolumab más cabozantinib y del 75,6% (IC95%: 70,5-80,0) con sunitinib (HR: 0,60; IC98,89%: 0,40-0,89; p = 0,001). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos.

Los beneficios de nivolumab más cabozantinib sobre sunitinib con respecto a la SLP y SG fueron consistentes en todos los subgrupos.

En cuanto a la SLP, los subgrupos de edad y presencia de metástasis óseas podrían generar dudas:

- Cuando se analiza el subgrupo de la edad se observa asociación estadística posible (≥ 10 factores), plausibilidad probable (existe una explicación biológica que lo podría explicar: inmunosenescencia (27) y consistencia dudosa (falta de consistencia interna), por lo que se podría concluir que el análisis de subgrupos podría ser aplicable a la práctica clínica con prudencia, si la situación lo aconseja. Deberían ser tenidos en consideración si la intervención resulta más tóxica, difícil de utilizar o con un coste elevado con respecto a sus alternativas.
- Examinando el subgrupo de la presencia de metástasis óseas se observa asociación estadística posible, plausibilidad nula (no se ha encontrado una explicación biológica que lo pudiera explicar satisfactoriamente) y consistencia dudosa (no hay estudios similares que hayan estudiado este subgrupo y no existe consistencia interna), por lo que también se podría concluir que el análisis de subgrupos no muestra diferencias fiables para su aplicación en la práctica clínica.

En cuanto a la SG, el subgrupo de edad podría generar dudas. Sin embargo, cuando se estudia con detenimiento se observa asociación estadística posible (≥ 10 factores), plausibilidad probable (existe una explicación biológica que lo podría explicar: inmunosenescencia) y consistencia dudosa (falta de consistencia interna), por lo que se podría concluir que el análisis de subgrupos podría ser aplicable a la práctica clínica con prudencia, si la situación lo aconseja. Adicionalmente, podría concluirse que existe incertidumbre en el beneficio en SG para ≥ 65 años, y debería ser reevaluado cuando haya datos más maduros de SG.

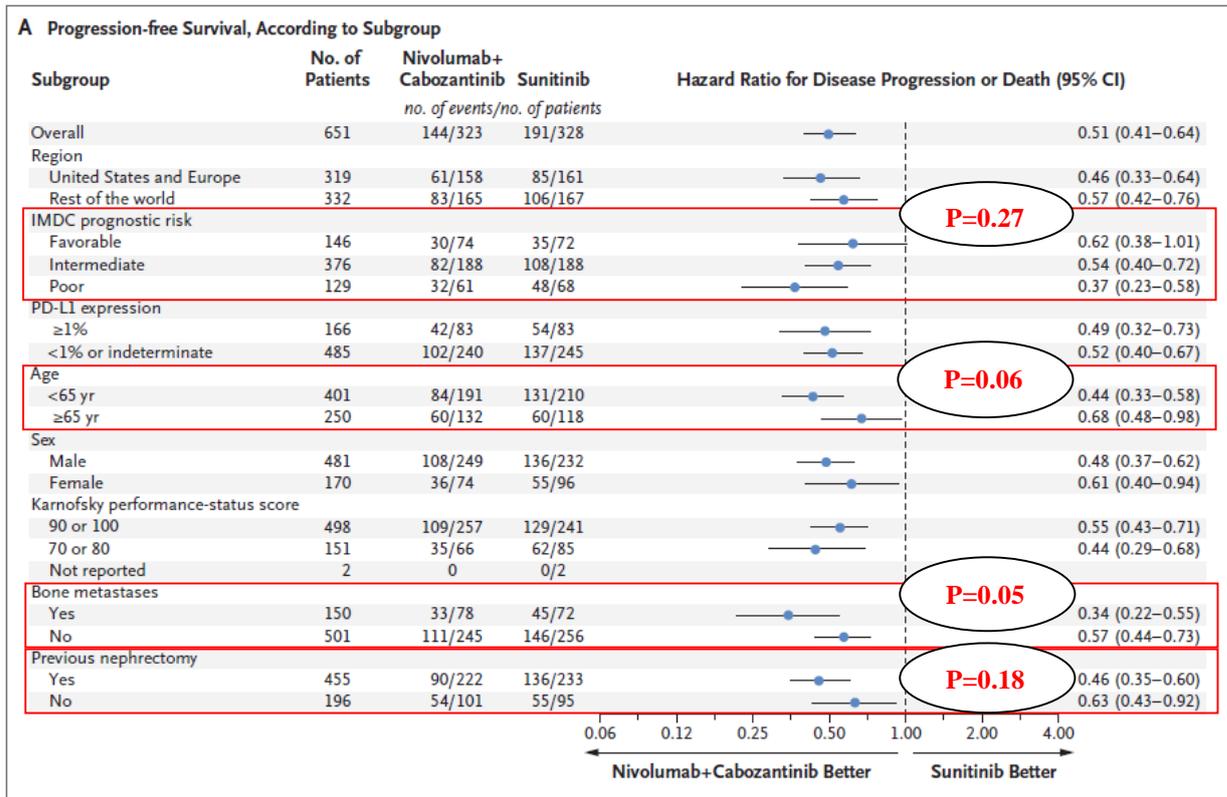


Figura 7. Análisis de supervivencia libre de progresión por subgrupos (modificada).

TK Choueiri et al. *N Engl J Med* 2021;384:829-841

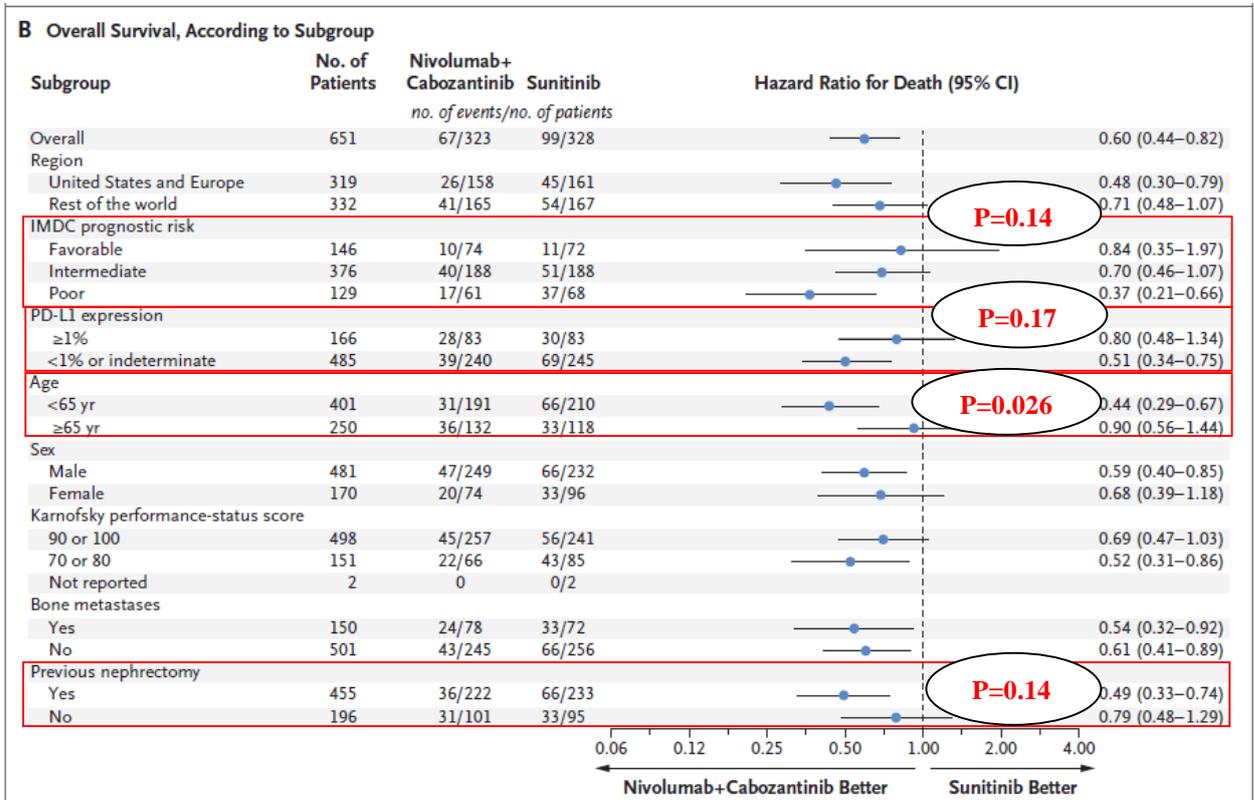


Figura 8. Análisis de supervivencia global por subgrupos (modificada)

TK Choueiri et al. *N Engl J Med* 2021;384:829-841.

Actualización EPAR (septiembre 2020).

Los datos actualizados de septiembre de 2020 se corresponden a un seguimiento mínimo de 16,0 meses (en lugar de los 10,6 meses de los datos previos) y una mediana de seguimiento de 23,5 meses (en lugar de 18,1 meses). Los datos actualizados de la SLP fueron coherentes con los datos primarios y, por tanto, confirmaron el beneficio de la SLP de nivolumab en combinación con cabozantinib sobre sunitinib.

Se proporcionaron datos actualizados de la SG en septiembre de 2020 con una tasa de eventos del 26,6% en el brazo de nivolumab en combinación con cabozantinib frente al 35,4% en el brazo de sunitinib. La mediana de la SG aún no se alcanzó en el brazo de nivolumab en combinación con cabozantinib.

En general, estos datos fueron coherentes con los datos primarios. Sin embargo, la mediana de la SG no se alcanzó en la mayoría de los subgrupos, por lo que los datos se consideraron demasiado inmaduros para sacar conclusiones definitivas

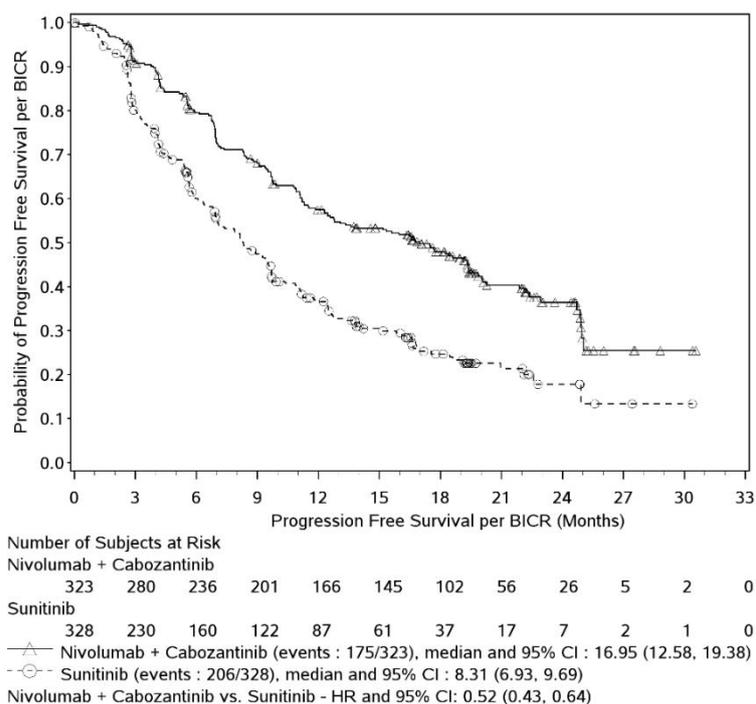


Figura 9. Curva de supervivencia libre de progresión (definición primaria) con datos actualizados con mayor seguimiento. Imagen del EPAR

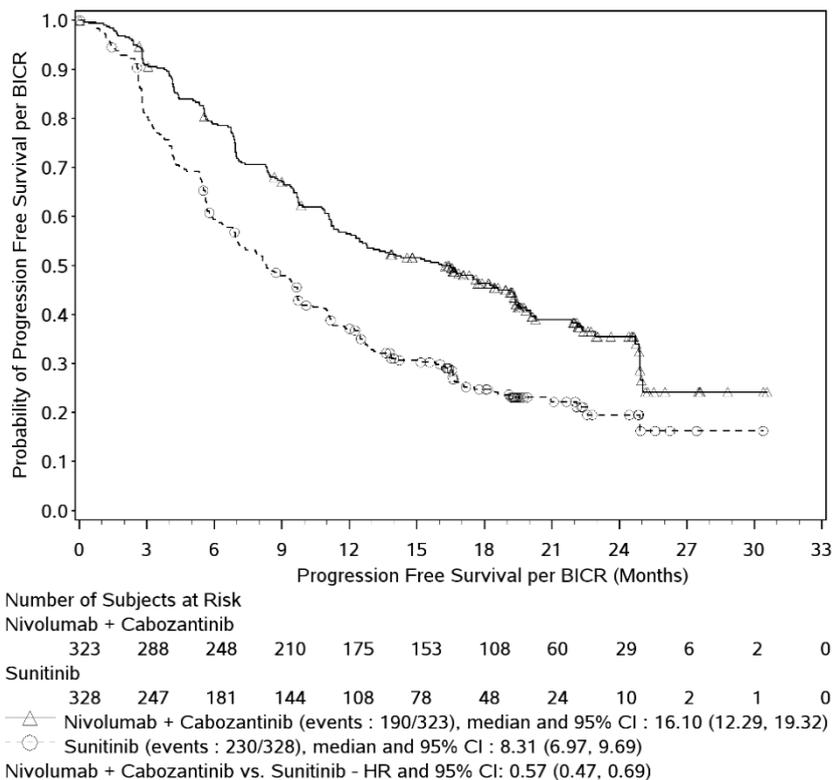


Figura 10. Curva de supervivencia libre de progresión (definición secundaria) con datos actualizados con mayor seguimiento. Imagen del EPAR

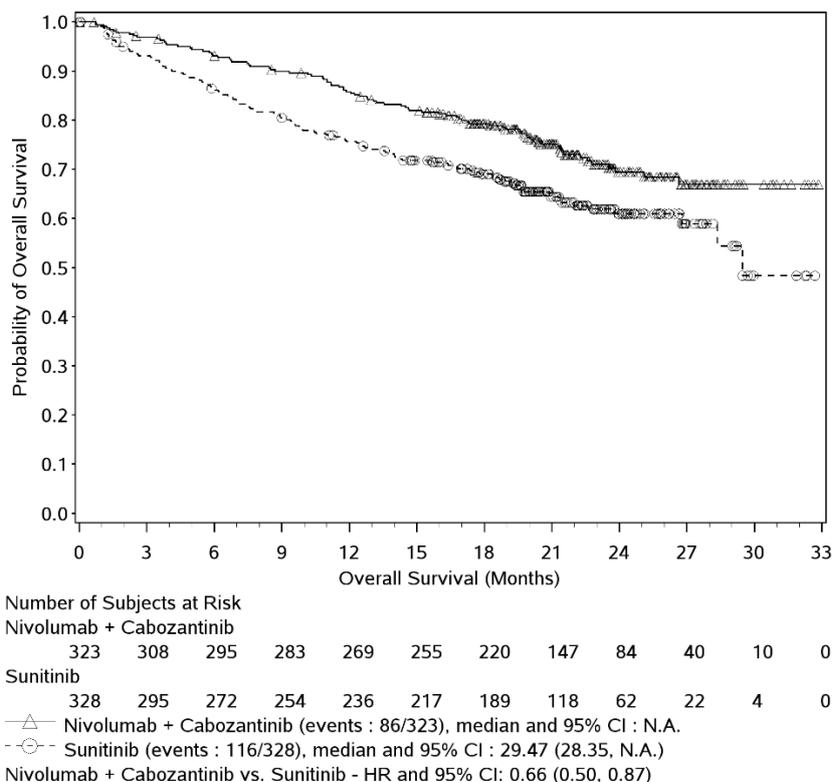


Figura 11. Curva de supervivencia global con datos actualizados con mayor seguimiento. Imagen del EPAR

Los datos actualizados mostraron un beneficio tanto para la SLP, como para la SG de nivolumab más cabozantinib frente a sunitinib independientemente de la puntuación pronóstica inicial de IMDC. Sin embargo, los datos actualizados de la SG para este subgrupo siguen sin presentar la madurez suficiente para observar la diferencia de medianas.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios ^(25,26):

Los aspectos fundamentales del ensayo CHECKMAT-9ER son los siguientes:

Asignación aleatoria: Los participantes fueron aleatorizados entre la combinación de nivolumab y cabozantinib o la monoterapia con sunitinib en una proporción de 1:1. Antes de la aleatorización, los sujetos fueron estratificados según los siguientes factores:

- Puntuación pronóstica del IMDC (0 [riesgo bajo] vs 1-2 [riesgo intermedio] vs 3-6 [riesgo alto]).
- Expresión tumoral del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ o indeterminado).
- Región geográfica (Estados Unidos/Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa vs resto del mundo).

La inclusión de participantes de riesgo bajo de IMDC se limitó a aproximadamente el 25% para representar la frecuencia típica de sujetos de riesgo bajo entre los CCRm. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se determinaron mediante pruebas de inmunohistoquímica (IHC) realizadas por el laboratorio central (clasificadas como expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, $< 1\%$ o indeterminada) antes de la aleatorización

Seguimiento exhaustivo de todos los pacientes: se ha tenido en cuenta a todos los pacientes en los resultados y se ha realizado un seguimiento completo de los pacientes.

Se evaluó la respuesta de los pacientes según los criterios RECIST v1.1 mediante tomografía computarizada o resonancia magnética a partir de las 12 semanas (± 7 días) de la aleatorización y continuando cada 6 semanas (± 7 días) durante las primeras 60 semanas, seguidas de cada 12 semanas hasta la progresión o la interrupción del tratamiento o muerte. Un comité central de revisión independiente y ciego (BICR) revisó las evaluaciones tumorales de todos los pacientes aleatorizados para determinar la respuesta RECIST v1.1 para el análisis de la SLP y de la TRO. Los pacientes cuya progresión no fue confirmada por el BICR debían continuar con las evaluaciones tumorales (si era clínicamente factible) según el calendario especificado en el protocolo o antes si estaba clínicamente indicado hasta que el BICR confirmara la progresión en una evaluación tumoral posterior. Además, si interrumpían el tratamiento sin progresión radiográfica, las evaluaciones

tumorales debían continuar según el calendario especificado en el protocolo, hasta que el BICR confirmara la progresión.

Tras la interrupción del tratamiento del estudio, los participantes fueron seguidos durante al menos 100 días después de la última dosis (visita de seguimiento 2). Después de la visita de seguimiento 2, todos los pacientes eran seguidos para determinar la SG cada 3 meses (+/- 14 días) hasta la muerte, la retirada del consentimiento, la pérdida de seguimiento o el final del estudio. Se realizó un seguimiento de los eventos adversos (EA) hasta que las toxicidades se resolvieran, volvieran al nivel inicial o se consideraran irreversibles.

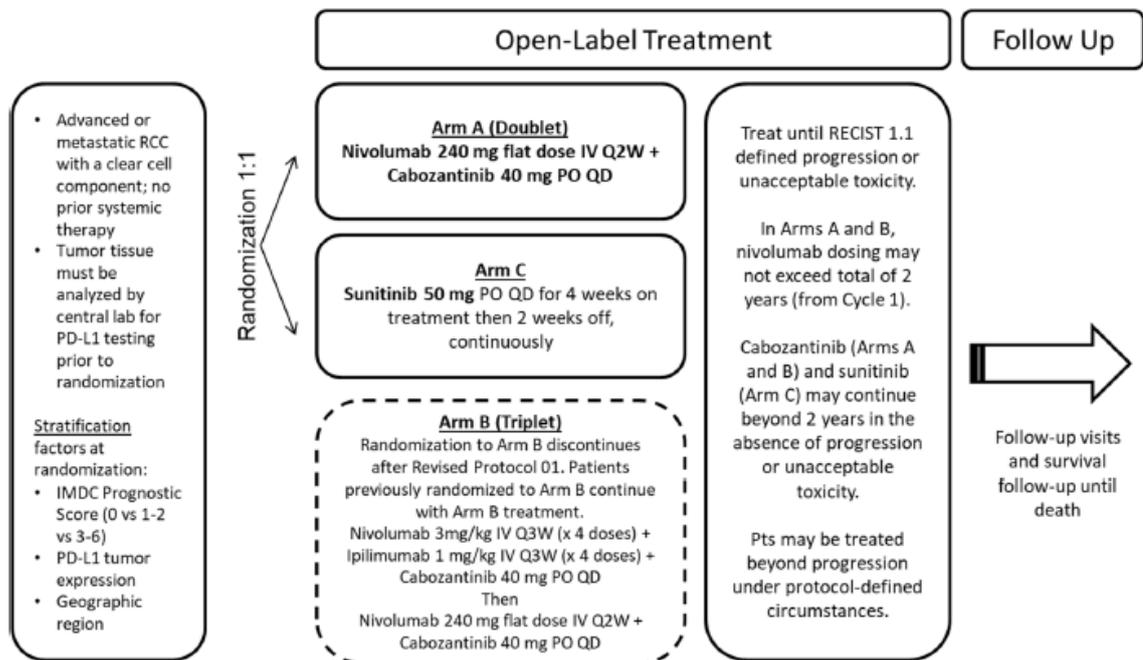


Figura 12. Diseño del estudio. Imagen del EPAR.

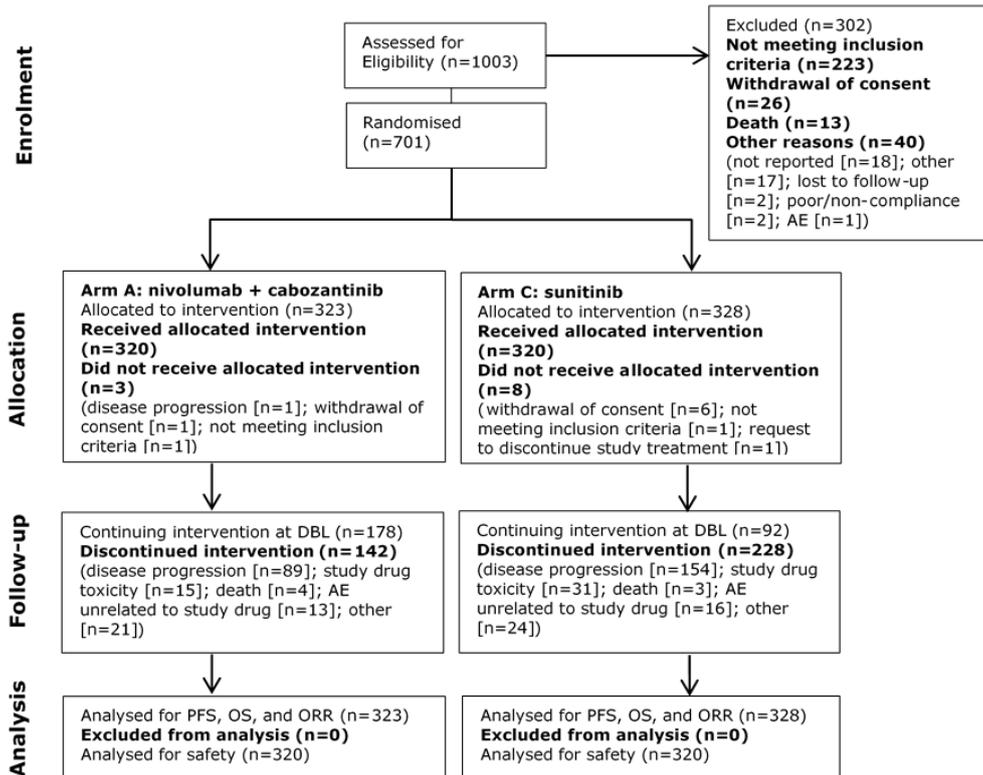


Figura 13. Diagrama de flujo para todos los pacientes aleatorizados. Imagen del EPAR.

Análisis por intención de tratar: El análisis de todas las variables de eficacia del ensayo fue realizado por intención de tratar (ITT), es decir, incluyéndose a todos los pacientes asignados al azar, con la excepción de la evaluación de la seguridad, para la que se utilizó la población que había recibido tratamiento.

Population	Nivo+cabo	Sunitinib	Total
Enrolled: All participants who signed informed consent and were registered into the IRT.	--	--	1003 [#]
Randomized: All participants randomized to any treatment arm (used for demography, protocol deviations, baseline characteristics, efficacy, and outcome research).	323	328	651
Treated: All participants who received at least one dose of any study medication (used for drug exposure and safety).	320	320	640
Immunogenicity: All participants with available data from randomized participants dosed with nivolumab	263	--	263
Biomarkers: All participants with available biomarker data from randomized participants.	323	328	651

Abbreviations: IRT - Interactive Response Technologies.

[#] 50 of the enrolled subjects were randomized to Arm B. One screen failure subject was entered in the database by mistake.

Figura 14. Poblaciones analizadas en el ensayo pivotal. EPAR.

Los aspectos secundarios del ensayo CHECKMAT-9ER son los siguientes:

Enmascaramiento: Ensayo abierto. Pese a la diferente vía y frecuencia de administración de los

tratamientos de ambas ramas, habría sido posible y aconsejable el enmascaramiento con placebo. El sesgo esperable por el impacto de la falta de enmascaramiento es bajo sobre una variable final como la supervivencia global, y podría deberse solo a diferencias inducidas en el manejo de pacientes de ambas ramas, lo que se considera poco probable. En cambio, el sesgo potencial es mayor sobre la variable principal, SLP, pero esto se ha minimizado mediante la valoración por un comité independiente ciego.

Comparabilidad inicial de los grupos: los datos demográficos y características basales de los pacientes estaban equilibrados para las variables pre-especificadas (IMDC, PD-L1 y región geográfica). Sin embargo, se encuentra una pequeña diferencia significativa en la distribución de los pacientes teniendo en cuenta el performance status de Karnofsky, que podría ir en favor del tratamiento experimental.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Nivolumab plus Cabozantinib (N= 323)	Sunitinib (N= 328)
Karnofsky performance-status score — no. (%)†		
90 or 100	257 (79.6)	241 (73.5)
70 or 80	66 (20.4)	85 (25.9)
Not reported	0	2 (0.6)

Tabla 5. Características basales de la población por intención de tratar (tabla modificada)
 TK Choueiri et al. *N Engl J Med* 2021; 384:829-841.

Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento: No se encuentran diferencias en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los diferentes grupos.

El 55,6% de los pacientes tratados en el grupo de nivolumab más cabozantinib y el 28,8% de los del grupo de sunitinib recibían tratamiento en el momento de este análisis.

Variables empleadas: La variable principal utilizada fue SLP, una variable intermedia. Además, en este caso se cumplen las recomendaciones de la EMA que recomienda la evaluación independiente de las variables relacionadas con la respuesta. Se incluyeron dos definiciones de SLP que se diferenciaban en la censura o no de los pacientes que habían recibido terapia posterior, hecho que servirá para demostrar la consistencia de los resultados obtenidos.

Sin embargo, las variables de mayor relevancia clínica no fueron variables principales del estudio, la supervivencia global fue variable secundaria y la calidad de vida para el paciente, variable exploratoria.

Tabla 6. Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
Evaluaciones del riesgo de sesgo

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	<p>Cita: "Participants were randomised between Arm A (nivolumab + cabozantinib) and Arm C (sunitinib monotherapy) in a 1:1 ratio. Prior to randomisation subjects were stratified according to the following factors:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic score (0 [favorable risk] vs 1-2 [intermediate risk] vs 3-6 [poor risk]). 2) Programmed death-ligand 1 (PD-L1) tumour expression ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ or indeterminate). 3) Geographic region (US/Canada/Western Europe/Northern Europe vs rest of the world) " 	Los pacientes se asignaron de forma aleatorizada 1:1, describiendo el método de aleatorización	Bajo riesgo.
Ocultación de la asignación	<p>Cita: "Todos los participantes serán aleatorizados de forma centralizada utilizando una tecnología de respuesta interactiva (IRT). Antes de iniciar el estudio, cada usuario recibirá información de inicio de sesión e instrucciones sobre cómo acceder a la IRT. Las instrucciones específicas para el uso de la IRT se proporcionarán al centro de investigación en un documento separado. El investigador o la persona designada registrará al participante para su inscripción siguiendo los procedimientos de inscripción establecidos por BMS. Una vez inscritos en la IRT, los participantes inscritos que hayan cumplido todos los criterios de elegibilidad, incluyendo determinación de la expresión de PD-L1 en la muestra tumoral enviada y evaluada por el laboratorio central, estarán listos para ser aleatorizados a través del IRT antes del inicio de la administración del tratamiento a cada participante. El centro registrará la asignación del tratamiento en el formulario de informe de caso correspondiente, si se requiere".</p>	Se describe el método de aleatorización en el protocolo	Bajo riesgo.
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "The study CHECKMATE-9ER was open-label"	Estudio abierto	Alto riesgo.
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Cita: "The assessment of response has been performed based on blinded independent central review (BICR). BICR reviewed tumour assessments scans for all randomised participants to determine RECIST v1.1 response for the analysis of PFS and ORR"	La SLP y TRO fueron evaluadas por un Comité Independiente	Bajo riesgo para variable principal SLP; Bajo riesgo para las variables secundarias SG y TRO
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	<p>Cita: Overall, 1003 subjects were enrolled and 651 were randomized, including 323 to the nivolumab más cabozantinib arm (Arm A), 328 to the sunitinib arm (Arm C). Of the 651 randomized, 640 subjects were treated: 320 with nivolumab más cabozantinib and 320 with sunitinib. Of the 640 treated patients, 270 patients (42.2%) were ongoing in the treatment period at the time of DBL: 178 (55.6%) with nivolumab más cabozantinib and 92 (28.8%) with sunitinib. The percentage of patients who discontinued the treatment period were 44.4% and 71.3% in the nivolumab más cabozantinib and sunitinib arms, respectively. The primary reason for not completing the treatment period was disease</p>	Se especifican todas las pérdidas para cada grupo y cada variable	Bajo riesgo

	<p>progression (243 patients, 38.0%): 89 (27.8%) with nivolumab más cabozantinib and 154 (48.1%) with sunitinib. Of these, 15 (4.7%) and 31 (9.7%) patients in the nivolumab más cabozantinib and sunitinib arms, respectively, discontinued treatment due to study drug toxicity.</p> <p>Study treatment was ongoing in 55.6% (N=178/320) of the subjects treated with cabo + nivo and in 28.8% (N=92/320) treated with sunitinib.</p>		
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se muestran los resultados para todas las variables descritas en el ensayo (ver anexo de la publicación).	Se recogen los resultados de todas las variables descritas en la metodología del ensayo	Bajo riesgo

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital ⁽²⁶⁾

- El comparador (sunitinib) es adecuado, ya que es uno de los tratamientos estándar en primera línea recomendado en las guías clínicas. Sin embargo, recientemente se han aprobado nuevos fármacos que pueden competir con esta alternativa, aunque ninguna de las dos combinaciones indicadas a continuación está financiada en el SNS en el momento de la revisión final del informe:
 - Pacientes de bajos riesgo: pembrolizumab - axitinib
 - Pacientes de riesgo intermedio-alto: pembrolizumab - axitinib, y nivolumab - ipilimumab.
- El tiempo de tratamiento en ambos grupos es el adecuado. El tratamiento del ensayo continuó hasta la progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables, con una duración máxima de 2 años del tratamiento con inmunoterapia (nivolumab).
- La dosis y la pauta utilizada en el grupo control son las habituales para sunitinib en CCRm: 50 mg/24h durante 4 semanas y dos semanas de descanso.
 La pauta y la dosis del grupo experimental es 240 mg de nivolumab en perfusión intravenosa cada 2 semanas combinado con cabozantinib 40 mg cada 24 h. La dosis de cabozantinib es distinta a la que se usa en monoterapia para el tratamiento de CCR (60 mg/24h).
- La variable principal que se ha medido en el ensayo es SLP, una variable intermedia habitual en la práctica clínica. Hay que destacar que la SLP es una variable no sólida a la hora de evaluar la eficacia de la inmunoterapia debido a que se pueden dar pseudoprogresiones (no son progresiones reales) por el propio mecanismo de acción del fármaco.
 Sería mejor que se hubiese elegido como variable principal la SG, que en este caso es una variable secundaria. Otras variables secundarias medidas son la tasa de respuesta objetiva, mejor respuesta objetiva, duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta y la

seguridad. Destacar que se midió la calidad de vida como variable exploratoria cuando debería haber sido una variable secundaria, ya que es clínicamente relevante para el paciente. Aunque el hecho de que el ensayo fuera abierto limita los resultados obtenidos en la calidad de vida.

Se puede considerar que la diferencia obtenida en la SLP es relevante para la práctica clínica habitual, sin olvidar que es una variable intermedia. Los resultados obtenidos en la SG son también importantes, aunque todavía inmaduros.

- Los criterios de inclusión considerados en el ensayo clínico definen bien a los pacientes que nos encontramos en la práctica clínica real. Sin embargo, hay que tener en cuenta que solo se incluyeron pacientes con el subtipo de carcinoma de células claras (representa el 80% de todos los subtipos).
- El seguimiento y los cuidados asistenciales especificados en el estudio son similares a los que se llevan a cabo en la práctica diaria.
Sin embargo, en el protocolo indica que se realizará una prueba de imagen cada 6 semanas durante las primeras 60 semanas, seguidas de cada 12 semanas hasta la progresión o la interrupción del tratamiento o la muerte. Esta es una frecuencia de control difícil de conseguir en la práctica hospitalaria habitual, y podría conducir a un mantenimiento de la combinación más prolongado al no detectar con suficiente tiempo la progresión.
- El tiempo de seguimiento es adecuado para evaluar la variable principal (SLP) pero los datos son inmaduros para cuantificar adecuadamente el beneficio en cuanto a la SG.

Se adjunta el cuestionario de aplicabilidad de un ensayo clínico en ANEXO I.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica ^(13,26, 28)

Los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en la variable principal SLP y en la variable secundaria SG.

El primer análisis intermedio del estudio pivotal único CHECKMATE-9ER se produjo cuando se habían alcanzado 335 eventos para la variable principal, encontrándose este valor muy cerca del que se planteó al inicio del estudio para proporcionar al menos un 80% de potencia y detectar un HR crítico de 0,68 asumiendo un error general de tipo 1 de 0,05 (de dos caras). Por lo tanto podemos decir que la combinación nivolumab y cabozantinib demostró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa de la SLP (definición primaria) en comparación con el tratamiento con sunitinib [16,6 meses vs 8,3 meses; HR: 0,51 (IC95%: 0,41-0,64); p<0,0001]. Este

resultado fue robusto, ya que los resultados de todos los análisis de sensibilidad y del análisis de la SLP según la definición secundaria fueron coherentes con el análisis primario.

En cuanto a la SG se alcanzaron 166 eventos, siendo el límite de significación estadística para declarar la superioridad de 0,011 y el HR crítico de 0,673. Por lo tanto, Nivolumab más cabozantinib también demostraron una mejora estadísticamente significativa en la SG en comparación con sunitinib [NA vs NA; HR: 0,60 (IC 98,89%: 0,40-0,89); p=0,001]. Además, se considera que la mejora de la SG tiene una probable relevancia clínica (> 50% de posibilidades). Sin embargo, no se alcanzó la mediana de SG ninguno de los grupos de tratamiento, por lo que estos resultados son todavía inmaduros.

El análisis de subgrupos de este ensayo presenta unos valores consistentes en SLP y SG en todos los subgrupos. Se observó un beneficio de eficacia de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib independientemente de la puntuación pronóstica inicial de IMDC y del estado de expresión de PD-L1 de las células tumorales (<1% vs. ≥1%).

La actualización de los datos del ensayo pivotal en septiembre de 2020 confirmó los resultados anteriores, pero siguen siendo inmaduros en cuanto a la SG.

Según la escala de la ESMO para valorar la magnitud del beneficio clínico, usando el formato 2b en caso de SLP > 6 meses para el tratamiento estándar, se obtiene una puntuación de **4**, lo que indica un beneficio clínico sustancial.

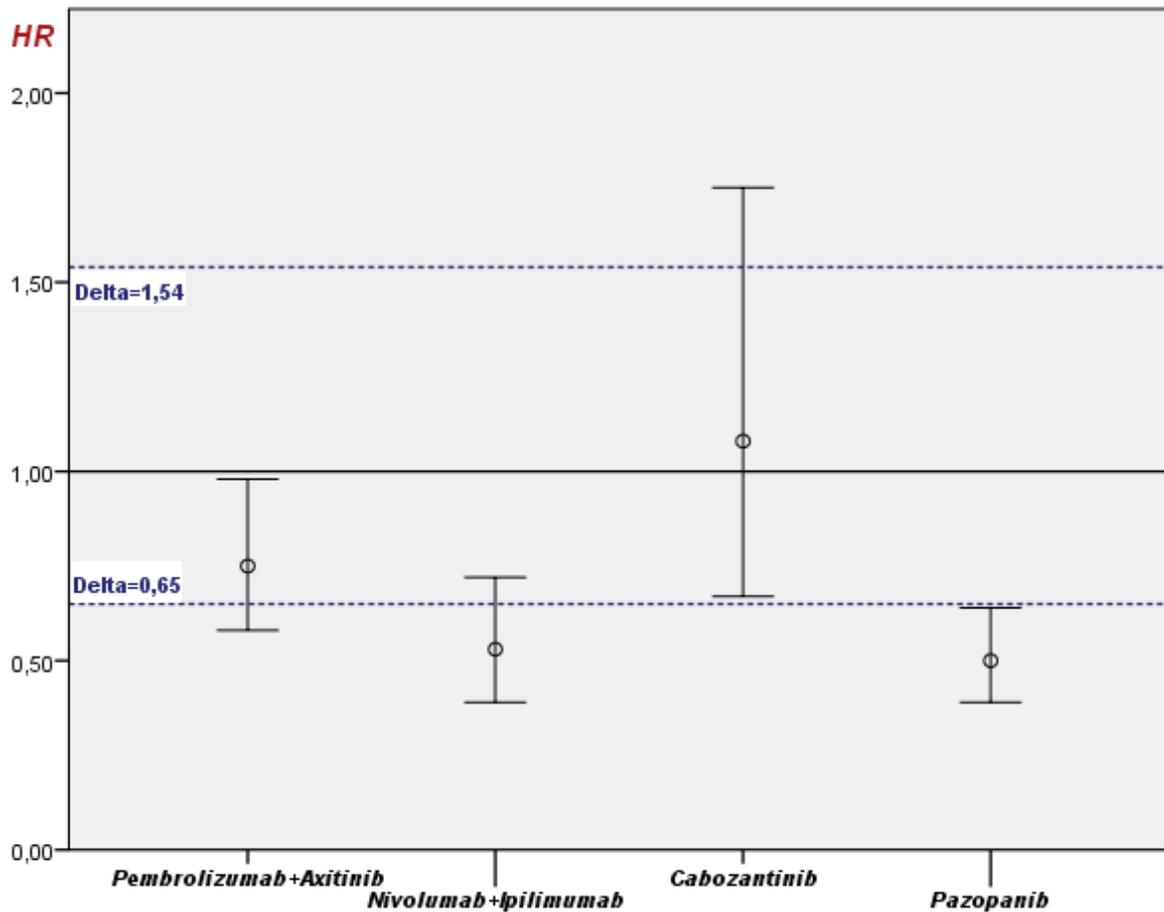
Existe incertidumbre acerca del efecto de la combinación nivolumab - cabozantinib en cuanto a la SLP en pacientes con índice de riesgo favorable. Esto es consistente con lo que se observa en otros esquemas en los que se ha evaluado inmunoterapia en la misma indicación (pembrolizumab-axitinib; nivolumab-ipilimumab). Sin embargo, hay que esperar a datos más maduros.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No existen ensayos clínicos de equivalencia.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)⁽²⁹⁾

Figura 15. Comparación indirecta de nivolumab + cabozantinib frente al resto de alternativas



Se denomina alternativa terapéutica equivalente (ATE) a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno u otro en la mayoría de los pacientes que presentan un proceso clínico determinado. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

Asumiendo un valor delta de 0,65 según el consenso un panel de expertos independientes (ESMO) para SLP, obtenemos las siguientes conclusiones:

- Pembrolizumab en combinación con axitinib (no financiado en el SNS) no se consideraría una ATE con respecto al nivolumab más cabozantinib. Nos encontramos en una situación donde existe diferencia estadísticamente significativa a favor de nivolumab más cabozantinib, pero con mayor probabilidad (>50%) sería clínicamente irrelevante. Sin embargo, como el fracaso (progresión de la enfermedad) comporta perjuicio grave/irreversible para el paciente, no se considerarían ATE.

- Nivolumab en combinación con ipilimumab no se consideraría una ATE con respecto al nivolumab más cabozantinib. En este caso existe diferencia (estadísticamente significativa), y una alta probabilidad (> 50%) de que sea clínicamente relevante.
Cuando se extraen los datos de los pacientes de riesgo intermedio-alto (HR: 0,68; IC95%: 0,65-1,04) nos encontramos en una situación en la cual no existe diferencia estadísticamente significativa pero sí una alta probabilidad (> 50%) de que sea clínicamente relevante. Como el fracaso comporta perjuicio grave/irreversible para el paciente tampoco se considerarían ATE debido a la elevada relevancia clínica del resultado (progresión). Además, en estos pacientes, la probabilidad de que el resultado se encuentre fuera del margen de equivalencia es significativa (24,5%).
- En el caso de monoterapia con cabozantinib (no financiado en el SNS) estamos *a priori* ante una situación dudosa, ya que el IC sobrepasa el margen de equivalencia, pero existe incertidumbre sobre si hay diferencia real, al no ser estadísticamente significativa. A priori, cabozantinib no se consideraría una ATE con respecto al nivolumab más cabozantinib porque el IC95% de la comparación indirecta ajustada sobrepasa el margen de equivalencia y la progresión de la enfermedad comporta perjuicio grave/irreversible para el paciente.
No obstante, antes de recurrir a esa comparación indirecta ajustada, hay que tener en cuenta que cabozantinib no ha demostrado superioridad sobre sunitinib en SG (solo en SLP) y nivolumab + cabozantinib sí, por lo que no se consideraría equivalencia en ningún caso, sino que la combinación se considera superior.
- Pazopanib no se consideraría una ATE con respecto al nivolumab más cabozantinib debido a que existe diferencia estadística y clínicamente relevante.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas⁽²⁶⁾

La expresión de PD-L1 se tuvo en cuenta para estratificar la aleatorización y por lo tanto, todos los pacientes debían tener la prueba donde se constatase el grado de expresión de ese ligando. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se determinaron mediante pruebas de inmunohistoquímica realizadas por el laboratorio central (expresión de PD-L1 \geq 1%, < 1% o indeterminada).

En todas las variables de eficacia (SLP, SG y RPO), se observó un beneficio de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib independientemente del estado de expresión de PD-L1 de las células tumorales (<1%, \geq 1%).

Los datos de eficacia (SLP y SG) actualizados en septiembre de 2020 para los subgrupos de estado de expresión de PD-L1 confirmaron los resultados originales.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

El 15 de marzo de 2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, usando los términos “nivolumab” AND “cabozantinib” AND “renal” más el filtro de búsqueda “Meta-Analysis” OR “Systematic review” y no se localizó ninguna publicación en la que apareciera la combinación de nivolumab más cabozantinib para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas ⁽³⁰⁻³²⁾

El 15 de marzo de 2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, usando los términos “nivolumab” AND “cabozantinib” AND “renal” AND “systematic [sb]” y no se encontró ninguna publicación en la que apareciera la combinación de nivolumab más cabozantinib en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado.

Posteriormente se encontraron 2 comunicaciones al congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2021 en las que se realizaron comparaciones indirectas ajustadas y se posicionaba nivolumab + cabozantinib como mejor alternativa frente a pembrolizumab + axitinib. Además, se encontró un Network Meta-Analysis (NMA): “*A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma*” que proporciona evidencia actual sobre la efectividad comparada de múltiples opciones de tratamiento para pacientes con CCRm no tratados. Nivolumab + cabozantinib causó más eventos adversos y ofrecía mejores resultados de eficacia, excepto en respuesta completa. En el NMA, pembrolizumab - axitinib y nivolumab - ipilimumab son alternativas aceptables para todos los grupos de riesgo (excluyendo nivolumab + ipilimumab en pacientes con riesgo favorable, donde no se considera una alternativa).

Hay que tener en cuenta que existen sesgos inherentes a los meta-análisis en red y que no sustituyen a las comparaciones directas.

A

		Treatments										
		AteBev	AveAxi	Axi	Cabo	CaboNivo	Nivolpi	Pazo	PemAxi	Sora	Suni	Tivo
Comparator	AteBev		0.81 (0.64, 1.02)	1.35 (0.75, 2.44)	0.56 (0.35, 0.89)	0.60 (0.46, 0.78)	1.04 (0.83, 1.30)	1.23 (0.99, 1.52)	0.83 (0.66, 1.04)	1.75 (1.06, 2.86)	1.16 (1.01, 1.35)	1.39 (0.81, 2.38)
	AveAxi	1.24 (0.98, 1.57)		1.67 (0.92, 3.03)	0.69 (0.43, 1.11)	0.74 (0.56, 0.98)	1.28 (1.01, 1.64)	1.52 (1.20, 1.92)	1.03 (0.81, 1.32)	2.17 (1.30, 3.57)	1.45 (1.20, 1.72)	1.72 (0.99, 3.03)
	Axi	0.74 (0.41, 1.34)	0.60 (0.33, 1.09)		0.42 (0.20, 0.85)	0.44 (0.24, 0.81)	0.78 (0.43, 1.39)	0.92 (0.51, 1.64)	0.62 (0.34, 1.11)	1.30 (0.95, 1.79)	0.87 (0.49, 1.54)	1.03 (0.70, 1.52)
	Cabo	1.78 (1.12, 2.82)	1.44 (0.90, 2.30)	2.39 (1.17, 4.89)		1.06 (0.65, 1.72)	1.85 (1.16, 2.94)	2.17 (1.39, 3.45)	1.47 (0.93, 2.38)	3.13 (1.64, 5.88)	2.08 (1.35, 3.23)	2.50 (1.25, 5.00)
	CaboNivo	1.68 (1.28, 2.19)	1.35 (1.02, 1.80)	2.25 (1.23, 4.14)	0.94 (0.58, 1.53)		1.75 (1.33, 2.27)	2.04 (1.56, 2.70)	1.39 (1.05, 1.85)	2.94 (1.72, 5.00)	1.96 (1.56, 2.44)	2.33 (1.32, 4.17)
	Nivolpi	0.96 (0.77, 1.20)	0.78 (0.61, 0.99)	1.29 (0.72, 2.33)	0.54 (0.34, 0.86)	0.57 (0.44, 0.75)		1.18 (0.94, 1.47)	0.80 (0.63, 1.01)	1.67 (1.02, 2.78)	1.12 (0.95, 1.32)	1.33 (0.78, 2.33)
	Pazo	0.81 (0.66, 1.01)	0.66 (0.52, 0.83)	1.09 (0.61, 1.97)	0.46 (0.29, 0.72)	0.49 (0.37, 0.64)	0.85 (0.68, 1.06)		0.68 (0.54, 0.85)	1.43 (0.86, 2.33)	0.95 (0.82, 1.11)	1.14 (0.66, 1.96)
	PemAxi	1.20 (0.96, 1.51)	0.97 (0.76, 1.24)	1.62 (0.90, 2.92)	0.68 (0.42, 1.08)	0.72 (0.54, 0.95)	1.25 (0.99, 1.58)	1.48 (1.18, 1.86)		2.08 (1.27, 3.45)	1.41 (1.19, 1.67)	1.67 (0.97, 2.86)
	Sora	0.57 (0.35, 0.94)	0.46 (0.28, 0.77)	0.77 (0.56, 1.05)	0.32 (0.17, 0.61)	0.34 (0.20, 0.58)	0.60 (0.36, 0.98)	0.70 (0.43, 1.16)	0.48 (0.29, 0.79)		0.67 (0.42, 1.08)	0.80 (0.64, 0.99)
	Suni	0.86 (0.74, 0.99)	0.69 (0.58, 0.83)	1.15 (0.65, 2.03)	0.48 (0.31, 0.74)	0.51 (0.41, 0.64)	0.89 (0.76, 1.05)	1.05 (0.90, 1.22)	0.71 (0.60, 0.84)	1.49 (0.93, 2.39)		1.19 (0.70, 2.00)
	Tivo	0.72 (0.42, 1.24)	0.58 (0.33, 1.01)	0.97 (0.66, 1.42)	0.40 (0.20, 0.80)	0.43 (0.24, 0.76)	0.75 (0.43, 1.29)	0.88 (0.51, 1.52)	0.60 (0.35, 1.03)	1.25 (1.01, 1.56)	0.84 (0.50, 1.42)	

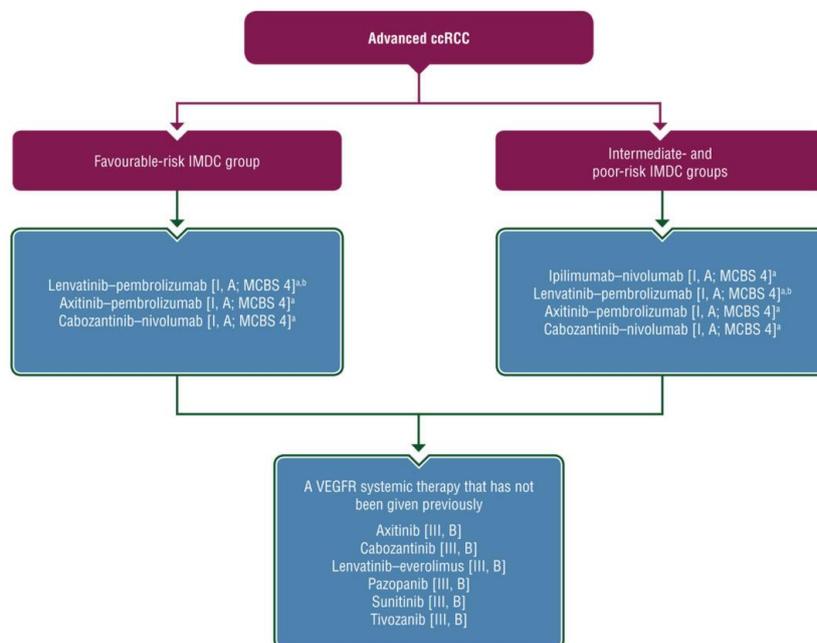
B

		Treatments										
		AteBev	AveAxi	Axi	Cabo	CaboNivo	Nivolpi	Pazo	PemAxi	Sora	Suni	Tivo
Comparator	AteBev		0.85 (0.62, 1.18)	1.14 (0.63, 2.04)	0.86 (0.54, 1.37)	0.65 (0.41, 1.01)	0.78 (0.60, 1.01)	0.99 (0.77, 1.27)	0.73 (0.54, 0.98)	1.15 (0.69, 1.89)	1.08 (0.88, 1.32)	1.43 (0.81, 2.56)
	AveAxi	1.17 (0.85, 1.61)		1.33 (0.72, 2.44)	1.00 (0.62, 1.64)	0.75 (0.47, 1.20)	0.90 (0.67, 1.23)	1.15 (0.86, 1.54)	0.85 (0.61, 1.19)	1.33 (0.79, 2.27)	1.25 (0.98, 1.61)	1.67 (0.93, 3.03)
	Axi	0.88 (0.49, 1.59)	0.75 (0.41, 1.39)		0.76 (0.38, 1.52)	0.57 (0.29, 1.12)	0.68 (0.38, 1.22)	0.87 (0.49, 1.54)	0.64 (0.35, 1.16)	1.00 (0.74, 1.37)	0.94 (0.54, 1.64)	1.25 (0.83, 1.89)
	Cabo	1.16 (0.73, 1.84)	1.00 (0.61, 1.61)	1.32 (0.66, 2.65)		0.75 (0.42, 1.33)	0.90 (0.57, 1.41)	1.15 (0.74, 1.79)	0.85 (0.53, 1.35)	1.33 (0.71, 2.50)	1.25 (0.83, 1.89)	1.67 (0.85, 3.23)
	CaboNivo	1.55 (0.99, 2.43)	1.33 (0.83, 2.13)	1.76 (0.89, 3.50)	1.33 (0.75, 2.37)		1.20 (0.78, 1.85)	1.54 (1.00, 2.33)	1.14 (0.72, 1.79)	1.79 (0.96, 3.23)	1.67 (1.12, 2.50)	2.22 (1.14, 4.35)
	Nivolpi	1.29 (0.99, 1.68)	1.11 (0.81, 1.50)	1.47 (0.82, 2.63)	1.11 (0.71, 1.74)	0.83 (0.54, 1.29)		1.28 (1.02, 1.61)	0.94 (0.71, 1.25)	1.47 (0.90, 2.44)	1.39 (1.18, 1.64)	1.85 (1.05, 3.23)
	Pazo	1.01 (0.79, 1.30)	0.87 (0.65, 1.16)	1.15 (0.65, 2.05)	0.87 (0.56, 1.35)	0.65 (0.43, 1.00)	0.78 (0.62, 0.98)		0.74 (0.57, 0.96)	1.16 (0.71, 1.89)	1.09 (0.93, 1.27)	1.45 (0.83, 2.50)
	PemAxi	1.37 (1.02, 1.84)	1.17 (0.84, 1.63)	1.56 (0.86, 2.83)	1.18 (0.74, 1.88)	0.88 (0.56, 1.39)	1.06 (0.80, 1.40)	1.35 (1.04, 1.76)		1.56 (0.93, 2.63)	1.47 (1.18, 1.82)	1.96 (1.10, 3.45)
	Sora	0.87 (0.53, 1.45)	0.75 (0.44, 1.27)	1.00 (0.73, 1.36)	0.75 (0.40, 1.40)	0.56 (0.31, 1.04)	0.68 (0.41, 1.11)	0.86 (0.53, 1.41)	0.64 (0.38, 1.07)		0.94 (0.59, 1.49)	1.25 (0.96, 1.64)
	Suni	0.93 (0.76, 1.14)	0.80 (0.62, 1.02)	1.06 (0.61, 1.85)	0.80 (0.53, 1.21)	0.60 (0.40, 0.89)	0.72 (0.61, 0.85)	0.92 (0.79, 1.07)	0.68 (0.55, 0.85)	1.06 (0.67, 1.69)		1.33 (0.78, 2.27)
	Tivo	0.70 (0.39, 1.24)	0.60 (0.33, 1.08)	0.80 (0.53, 1.20)	0.60 (0.31, 1.18)	0.45 (0.23, 0.88)	0.54 (0.31, 0.95)	0.69 (0.40, 1.20)	0.51 (0.29, 0.91)	0.80 (0.61, 1.04)	0.75 (0.44, 1.28)	

Figura 17. Comparación indirecta de SLP (A) y SG (B)

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia (13,25,26,33-36)

Se ha realizado una comparación indirecta de los fármacos usados en primera línea según la guía ESMO (se excluyó la combinación lenvatinib - pembrolizumab por no estar aprobado por la EMA en el momento de realización del informe):



Para llevar a cabo la comparación indirecta se seleccionó como variable de evaluación la SLP. Esta preferencia se basa en que con la SLP la diferencia del efecto (si la hubiese) se debería al fármaco de estudio, al contrario que si usáramos la SG donde influirían los tratamientos posteriores, que son distintos conforme avanza el tiempo.

A continuación, se exponen las características principales de los estudios más relevantes que se han tenido en cuenta para realizar la comparación:

Tabla 7. Comparación indirecta de la variable SLP (Características de los estudios seleccionados)						
ESTUDIO	Diseño del estudio	N (pacientes)	Tipo Pacientes	Duración (meses)	Resultados	Subgrupos
Estudio CHECKMATE-9ER* Nivolumab/Cabozantinib vs Sunitinib <u>"Superioridad"</u>	Ensayo de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto, estratificado según la puntuación de riesgo pronóstico de IMDC, región geográfica y expresión tumoral del ligando PD-1 PD-L1. La SLP se evaluó por un comité independiente	651	- Adultos ≥18años - Confirmación histológica de CCR de células claras - Pacientes de todos los grupos de riesgo de pronóstico IMDC - Pacientes con un índice de Karnofsky ≥70 - CCR avanzado (no susceptible de cirugía curativa o radioterapia) o metastásico (estadio IV del AJCC) - Ninguna terapia sistémica previa para CCR - Enfermedad medible de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1	23,5	SLP: 17,0 (12,6-19,4) vs 8,3 (6,9-9,7) HR: 0,52 (0,43-0,64)	Consistencia en los subgrupos IMDC y PD-L1
KEYNOTE-426 Pembrolizumab/axitinib vs Sunitinib <u>"Superioridad"</u>	Fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico estratificado según la puntuación de riesgo pronóstico de IMDC y región geográfica. La SLP se evaluó por un comité central independiente ciego	861	- Adultos ≥18años - Confirmación histológica de CCR avanzado de células claras - Ninguna terapia sistémica previa para CCR - Pacientes con un índice de Karnofsky ≥70 - Pacientes de todos los grupos de riesgo de pronóstico IMDC - Enfermedad medible de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1	12,8	SLP: 15,1 (12,6-17,7) vs 11,1 (8,7-12,5) HR: 0,69 (0,59-0,84)	Consistencia en los subgrupos IMDC y PD-L1
CHECKMATE-214 Nivolumab/ipilimumab vs Sunitinib <u>"Superioridad"</u>	Fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico estratificado según la puntuación de riesgo pronóstico de IMDC y región geográfica. La SLP no se evaluó por un comité central independiente ciego	1096	- Adultos ≥18años - Confirmación histológica de CCR avanzado de células claras - Ninguna terapia sistémica previa para CCR - Pacientes con un índice de Karnofsky ≥70 - Pacientes de todos los grupos de riesgo de pronóstico IMDC. - Enfermedad medible de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1	25,2	SLP (todos los grupos de riesgo): 12,4 (9,9-16,5) vs 12,3 (9,8-15,2) HR: 0,98 (0,79-1,24)	Se analizó la variable SLP en pacientes de riesgo intermedio-alto y en todos los grupos de riesgo de manera separada
Estudio A031203 Cabozantinib vs Sunitinib NCT01835158 <u>"Superioridad"</u>	Fase II, aleatorizado y abierto estratificados por grupo de riesgo de IMDC y presencia de metástasis óseas La SLP se evaluó por un comité central independiente ciego	157	- CCR avanzado sin tratamiento previo con un componente de células claras. - Edad ≥18 años - Pacientes de riesgo de pronóstico IMDC intermedio-alto - Puntuación del ECOG de 0 a 2 - Función orgánica adecuada.	25	SLP: 8,6 (6,8-14,0) vs 5,3 (3,0-8,2) HR: 0,48 (0,31-0,74)	El análisis de subgrupos no incluye pacientes de bajo riesgo ni el PD-L1

<p>Estudio VEG108844 Pazopanib vs Sunitinib <u>"No inferioridad"</u></p>	<p>Fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico estratificado según la puntuación del estado funcional de Karnofsky, el nivel de lactato deshidrogenasa y la nefrectomía previa. La SLP se evaluó por un comité central independiente ciego</p>	<p>1110</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adultos ≥18años - Confirmación histológica de CCR avanzado de células claras - Ninguna terapia sistémica previa para CCR - Pacientes con un índice de Karnofsky ≥70 - Pacientes de todos los grupos de riesgo de pronóstico IMDC. - Enfermedad medible de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1 	<p>6-12</p>	<p>SLP: 8,4 (8,3-10,9) vs 9,5 (8,3-11,1) HR: 1,05 (0,90-1,22)</p>	<p>El análisis de subgrupos no incluye pacientes de alto riesgo ni el PD-1</p>
---	--	-------------	--	-------------	--	--

**Se han tomado los datos actualizados de septiembre de 2020 del EPAR*

Las principales limitaciones que se han encontrado en los estudios y que podrían influir a la hora de interpretar las comparaciones indirectas son las siguientes:

- En el estudio **CHECKMATE-214** (nivolumab + ipilimumab vs sunitinib) no se evaluó la SLP por un comité independiente. Este hecho, al tratarse de un ensayo abierto, podría haber dado lugar a que el efecto fuese a favor del fármaco de estudio y por lo tanto, le quita validez a la comparación indirecta.

Se dispone de datos actualizados de SG de nivolumab más ipilimumab con respecto a sunitinib, que van a favor de esta combinación sobre todo en pacientes de riesgo intermedio-alto. Estos datos podrían posicionar a nivolumab más ipilimumab por delante de nivolumab más cabozantinib, por tratarse de una variable de mayor relevancia clínica que la SLP.

- En el estudio **A031203** (cabozantinib vs sunitinib) el número de pacientes fue considerablemente menor que el resto de estudios. Esto se justifica porque es un ensayo de fase II, pero hace que tenga una precisión menor que el resto de estudios.
- El estudio **A031203** (cabozantinib vs sunitinib) solo seleccionó pacientes de riesgo intermedio - alto según el IMDC, lo cual difiere del resto de estudios donde se seleccionaron pacientes de cualquier riesgo. Además, en este estudio se seleccionó un pequeño porcentaje de pacientes con ECOG 2, los cuales se excluían en el resto de los ensayos.

Los resultados obtenidos en cuanto a SLP pueden ser peores en estos estudios porque partimos de pacientes más graves.

- En el estudio **A031203** cabozantinib obtuvo un resultado de SLP estadísticamente significativo, pero de dudosa relevancia para la práctica clínica, inferior al que se estimó (4 meses) cuando se calculó el tamaño muestral. No demostró superioridad en cuanto a la SG.
- Entre los estudios que tuvieron en cuenta pacientes de cualquier riesgo pronóstico (**CHECKMATE-9ER, KEYNOTE-426, CHECKMATE-214 y VEG108844**), el porcentaje de pacientes dentro de cada grupo de riesgo es similar entre sí en CHECKMATE-9ER y CHECKMATE-214, y en KEYNOTE-426 y VEG108844.
- Una limitación importante es la disparidad en cuanto al tiempo de seguimiento de los estudios para evaluar la SLP. Incluso hay un estudio (**VEG108844**) que no aporta el dato de seguimiento y donde presuponemos que es entre 6-12 meses según la curva de SLP. Cuanto mayor es el tiempo de seguimiento, más probabilidad de que se produzca el evento (progresión o muerte). Por lo tanto, estudios de mayor duración pueden diferir sustancialmente en la SLP.

En este sentido hay que destacar que se eligió los datos actualizados del estudio **CHECKMATE-9ER** por presentar un tiempo de seguimiento más similar al resto de estudios.

- En cuanto al análisis de subgrupos, el estudio **CHECKMATE-214** analizó de manera separada los pacientes de cualquier riesgo y los pacientes de riesgo intermedio - alto. En el **Estudio A031203** no se incluyeron pacientes de bajo riesgo. En el estudio **VEG108844** no se incluyeron pacientes de alto riesgo.

A continuación, se exponen las comparaciones indirectas ajustadas según el método de Bucher:

Tabla 8. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)			
Resultados de los Ensayos Clínicos			
	Diferencia de medianas* (N tto y N control)	HR (IC 95%)	p
ESTUDIO CHECKMATE-9ER SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Sunitinib	8,7 meses (N/C: 323; S:328)	0,52 (0,43-0,64)	<0,05
KEYNOTE-426 SLP Pembrolizumab/Axitinib vs Sunitinib	5,3 meses (P/A=432; S=429)	0,69 (0,54;0,85)	<0,0001
CHECKMATE-214 SLP Nivolumab/Ipilimumab vs Sunitinib	0,1 meses (N/I=425; S=422)	1,05 (0,90-1,22)	0,85
Estudio A031203 SLP Cabozantinib vs Sunitinib	3,3 meses (C=79; S=78)	0,48 (0,31-0,74)	0,0008
Estudio VEG108844 LP Pazopanib vs Sunitinib	1,1 meses (P=557; S=553)	1,05 (0,90-1,22)	>0,05
Comparación indirecta ajustada			
	HR (IC 95%)		p
SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Pembrolizumab/Axitinib	0,75 (0,58-0,98)		< 0,05
SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Nivolumab/Ipilimumab	0,53 (0,39-0,72)		< 0,05
SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Cabozantinib	1,08 (0,67-1,75)		> 0,05
SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Pazopanib	0,50 (0,39-0,64)		< 0,05
*Los datos de las medianas han sido extraídos de los ECAs citados Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.			

Después de realizar las comparaciones indirectas por el método Bucher, el tratamiento combinado de nivolumab y cabozantinib podría ser superior al resto de alternativas en cuanto a la SLP excepto

cabozantinib, donde no se observó esa superioridad. Para homogeneizar las poblaciones del Estudio A031203 y el estudio CHECKMATE-9ER se decidió seleccionar los pacientes de igual riesgo pronóstico según IMDC y volver a hacer la comparación indirecta:

Tabla 9. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)			
	Diferencia de medianas (N tto y N control)	HR (IC 95%)	p
ESTUDIO CHECKMATE-9ER (pacientes riesgo intermedio-alto) SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Sunitinib	- (N/C: 249; S:256)	0,56 (0,40-0,79)	<0,05
Estudio A031203 SLP Cabozantinib vs Sunitinib	3,3 meses (C=79; S=78)	0,48 (0,31-0,74)	0,0008
Comparación indirecta ajustada			
	HR (IC 95%)		p
SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Cabozantinib	1,17 (0,67-2,03)		> 0,05
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.			

Sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, este resultado no es valorable ya que cabozantinib no demostró superioridad en cuanto a la SG en el estudio A031203. Por lo que no se considera una alternativa terapéutica de eficacia similar a la combinación.

Además, se decidió hacer una comparación indirecta seleccionando los pacientes de riesgo intermedio-alto del estudio CHECKMATE-9ER y del CHECKMATE-214 para observar si se mantenían las diferencias:

Tabla 9. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)			
	Diferencia de medianas (N tto y N control)	HR (IC 95%)	p
ESTUDIO CHECKMATE-9ER (pacientes riesgo intermedio-alto) SLP Nivolumab/Cabozantinib vs Sunitinib	- (N/C: 249; S:256)	0,56 (0,40-0,79)	<0,05
CHECKMATE-214 (pacientes riesgo intermedio-alto) SLP Nivolumab/ipilimumab vs Sunitinib	3,2 meses (N/I=425; S=422)	0,82 (0,64-1,05)	0,03
Comparación indirecta ajustada			
	HR (IC 95%)		p
SLP Nivolumab/Cabozantinib vs	0,68 (0,45-1,04)		> 0,05

Nivolumab/ipilimumab	
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.	

Con la comparación indirecta en este subgrupo no se mantuvieron diferencias estadísticamente significativas entre estas dos combinaciones. El HR pasa de 0,53 a 0,68 y pierde la significación estadística, pero el valor del IC 95% es muy amplio debido a la reducción de la muestra y tampoco puede asegurar que nivolumab más ipilimumab consiga un beneficio equivalente al de nivolumab más cabozantinib.

Actualmente los tratamientos no financiados en el SNS para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR son: nivolumab más cabozantinib, pembrolizumab más axitinib, cabozantinib en monoterapia, nivolumab más ipilimumab (pacientes con riesgo bajo), avelumab más axitinib, y pembrolizumab más lenvatinib.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica ^(13, 38)

La actualización de la guía ESMO 2021, recomienda la combinación de cabozantinib y nivolumab como terapia de primera línea para la enfermedad avanzada con un alto nivel de evidencia [I, A].

La guía NCCN publicación (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cáncer) en su última versión 4.2023 recomienda en primera línea del CCR metastásico utilizar pembrolizumab más axitinib (categoría 1); cabozantinib más nivolumab (categoría 1) y lenvatinib más pembrolizumab (categoría 1). Pazopanib y sunitinib pasarían a ser otros regímenes recomendados.

Figura 16: Algoritmo de tratamiento sistémico en CCR metastásico según la NCCN versión 4.2023³⁸

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE			
FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Ipilimumab + nivolumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^c • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 3) • Telesirrolimus^e (category 3)

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes⁽²⁵⁾

Se ha publicado el Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib (Cabometyx®) en carcinoma renal avanzado en primera línea (Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022):

Nivolumab en combinación con cabozantinib ha demostrado eficacia frente a sunitinib en un estudio fase III aleatorizado y abierto CHECKMATE-9ER en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células claras de riñón avanzado, y estadio funcional (Karnofsky) ≥ 70 que no han recibido tratamiento previo e independientemente de la puntuación de pronóstico de IMDC inicial y del estado de expresión de PD-L1 de las células tumorales ($< 0,0001$). El beneficio en SG (variable secundaria) también fue estadísticamente significativo respecto a sunitinib, aunque con resultados aún inmaduros en el análisis más actualizado (la mediana de SG solo se había alcanzado en el brazo de sunitinib, con 29,47 meses, HR 0,66; IC 98,89%: 0,45-0,87; $p= 0,0010$), para obtener conclusiones definitivas. La TRO por RECIST v1.1 y RCIE fue del 55,7% con la combinación de nivolumab y cabozantinib y del 27,1% con sunitinib, también estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). No se dispone de comparaciones directas de la combinación de nivolumab con cabozantinib con otras alternativas aprobadas diferentes a sunitinib, ya sea en combinación o en monoterapia.

El perfil de seguridad de nivolumab en combinación con cabozantinib respecto al de sunitinib, es diferente, con mayor frecuencia de reacciones adversas graves, retrasos y reducciones de dosis, que podrían indicar una mayor toxicidad, si bien las suspensiones de tratamiento fueron menos frecuentes con la combinación. No se han comunicado nuevas señales de seguridad. Las diferencias más importantes en el perfil de toxicidad se refieren a los EA de diarrea, enzimas hepáticas elevadas (AST y ALT) y erupción que se observaron con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab+cabozantinib en comparación con el brazo de sunitinib, mientras que la toxicidad hematológica se observó con menos frecuencia. Los EA más frecuentes en el brazo nivolumab con cabozantinib fueron diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, hipertensión, hipotiroidismo, náuseas, fatiga, aumento de ALT y AST, disminución del apetito y EA relacionados con el sistema inmunitario. No se dispone de información de seguridad a largo plazo de la combinación. La combinación de nivolumab con cabozantinib es una opción más favorable en eficacia que los TKI en monoterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRa, en todos los grupos de riesgo, e independientemente de la expresión de PD-L1, con PS (Karnofsky) $>70\%$, si bien la toxicidad de la combinación hace que el balance beneficio-riesgo deba ser revisado en cada paciente. Se dispone de otras combinaciones aprobadas para el tratamiento de primera línea del ccCCR avanzado que presentan beneficio en SG, como la combinación de pembrolizumab y axitinib en todos los pacientes independientemente del grupo pronóstico y la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con pronóstico intermedio y mal pronóstico.

No se dispone de información para considerar superioridad o inferioridad en eficacia de la combinación de nivolumab con cabozantinib frente a las otras combinaciones aprobadas. Se pueden considerar alternativas terapéuticas, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada una de las alternativas y las características individuales de cada paciente. Será preciso confirmar el beneficio en SG para la combinación de nivolumab más cabozantinib cuando se disponga de un análisis más maduro. En pacientes con riesgo bajo que no han recibido tratamiento previo, la combinación de nivolumab con ipilimumab no está indicada. La combinación de nivolumab con ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio/elevado es otra opción en este contexto. El posicionamiento de la combinación nivolumab con cabozantinib frente a la combinación de nivolumab con ipilimumab en este escenario es el de opciones terapéuticas al no poderse establecer su eficacia y seguridad relativas. El beneficio de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib se ha observado con independencia de la expresión de PD-L1. Para la combinación de nivolumab con ipilimumab se observó beneficio con independencia de la expresión de PD-L1, si bien en los pacientes que presentan PD-L1 \geq 1% el beneficio parece mayor (esta combinación está actualmente indicada en pacientes de riesgo intermedio o pobre).

El beneficio de la combinación de nivolumab y cabozantinib sobre sunitinib se ha observado en los distintos grupos pronóstico IMDC. Como en el caso de nivolumab más ipilimumab, existe alguna incertidumbre en el beneficio en SG de la combinación de nivolumab y cabozantinib en pacientes con más de 65 años, que se deberá volver a analizar cuando se disponga de un resultado más maduro de SG. No existe evidencia específica acerca del beneficio de continuar el tratamiento después de progresión radiológica confirmada ni se dispone de datos en pacientes con metástasis cerebrales activas, ni en pacientes con enfermedad autoinmune activa. Por el momento no se dispone de un biomarcador predictor de respuesta validado para el CCRa.

No se dispone todavía del documento de consulta (Appraisal consultation document) del **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. (en proceso, abril 2023).

No existe evaluación por parte del **Scottish Medicines Consortium** ni de la **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**.

5.4.3 Opiniones de expertos

Se realizó una búsqueda en Pubmed el día 18/03/2019 con los siguientes términos: *nivolumab* AND *cabozantinib* AND *renal* con límite "editorial and letter".

No se obtuvieron resultados de la combinación en la indicación estudiada.

5.4.4 Otras fuentes.

No

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad se han utilizado los resultados del ensayo pivotal y el informe EPAR

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos^(25, 26, 33, 34)

Los datos de seguridad para cabozantinib en combinación con nivolumab para el tratamiento de primera línea de adultos con CCR avanzado se basan en el estudio pivotal CHECKMATE-9ER, que es un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico frente a sunitinib (fecha corte de la base de datos: 30 de marzo de 2020, fecha de corte de la base de datos de seguridad actualizada: 10 de septiembre de 2020). La mediana global de la duración del tratamiento fue mayor con nivolumab más cabozantinib (14,26 meses) en comparación con sunitinib (9,23 meses).

En el momento del primer análisis (marzo de 2020), el tratamiento del estudio estaba en curso en el 55,6% de los pacientes tratados con nivolumab más cabozantinib y en el 28,8% con sunitinib. El motivo más frecuente de interrupción fue la muerte: 22,8% de los sujetos (19,4% en el brazo de nivolumab más cabozantinib y 26,3% en el brazo de sunitinib).

En los datos de seguridad actualizados en septiembre de 2020, el tratamiento del estudio estaba en curso en el 45,0% de los pacientes tratados con nivolumab más cabozantinib y en el 22,2% con sunitinib. La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos (EA) de causalidad que condujeron a la interrupción del tratamiento fue del 31,6% (23,4% relacionados con el fármaco). En la siguiente tabla se muestra un resumen de los datos de seguridad del corte de marzo de 2020 y septiembre de 2020.

Safety Parameters	No. of Subjects (%)							
	Mar-2020				Sep-2020			
	Nivo+Cabo (N =320)		Sunitinib (N =320)		Nivo+Cabo (N =320)		Sunitinib (N =320)	
Deaths (at any time during the study)	67 (20.9)		99 (30.9)		86 (26.9)		116 (36.3)	
Primary Reason for Death								
Disease	51 (15.9)		74 (23.1)		67 (20.9)		87 (27.2)	
Study Drug Toxicity ^a	1 (0.3)		2 (0.6)		1 (0.3)		2 (0.6)	
Unknown	3 (0.9)		6 (1.9)		3 (0.9)		10 (3.1)	
Other ^b	12 (3.8)		17 (5.3)		15 (4.7)		17 (5.3)	
	Adverse Event Grades				Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality SAEs	148 (46.3)	109 (34.1)	127 (39.7)	94 (29.4)	155 (48.4)	115 (35.9)	131 (40.9)	96 (30.0)
Drug-related SAEs	78 (24.4)	66 (20.6)	41 (12.8)	31 (9.7)	80 (25.0)	60 (18.8)	41 (12.8)	31 (9.7)
All-causality AEs leading to DC (of any study drugs)	63 (19.7) ^c	34 (10.6)	54 (16.9)	32 (10.0)	101 (31.6) ^c	69 (21.6)	62 (19.4)	44 (13.8)
Drug-Related AEs leading to DC (of any study drugs)	49 (15.3) ^d	28 (8.8)	28 (8.8)	21 (6.6)	75 (23.4) ^d	48 (15.0)	29 (9.1)	24 (7.5)
All-causality AEs leading to dose delay or reduction (of any study drugs) ^e	267 (83.4) ^f	NA	232 (72.5)	NA	267 (83.4) ^f	NA	230 (71.9)	NA
Drug-Related AEs leading to dose delay or reduction (of any study drugs) ^e	250 (78.1) ^g	NA	207 (64.7)	NA	254 (79.4) ^g	NA	209 (65.3)	NA
All-causality AEs (PT)	319 (99.7)	225 (70.3)	317 (99.1)	209 (65.3)	319 (99.7)	251 (78.4)	317 (99.1)	234 (73.1)
≥ 20% of Subjects in Any Treatment Group								
Diarrhea	204 (63.8)	22 (6.9)	151 (47.2)	14 (4.4)	207 (64.7)	27 (8.4)	157 (49.1)	14 (4.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	128 (40.0)	24 (7.5)	130 (40.6)	24 (7.5)	128 (40.0)	24 (7.5)	132 (41.3)	26 (8.1)
Hypertension	111 (34.7)	40 (12.5)	119 (37.2)	42 (13.1)	116 (36.3)	43 (13.4)	120 (37.5)	42 (13.1)
Hypothyroidism	109 (34.1)	1 (0.3)	94 (29.4)	1 (0.3)	114 (35.6)	1 (0.3)	98 (30.6)	1 (0.3)
Fatigue	103 (32.2)	11 (3.4)	111 (34.7)	15 (4.7)	105 (32.8)	11 (3.4)	114 (35.6)	17 (5.3)

Alanine aminotransferase increased	90 (28.1)	17 (5.3)	27 (8.4)	7 (2.2)	95 (29.7)	18 (5.6)	29 (9.1)	8 (2.5)
Decreased appetite	90 (28.1)	6 (1.9)	65 (20.3)	4 (1.3)	97 (30.3)	6 (1.9)	66 (20.6)	4 (1.3)
Nausea	85 (26.6)	2 (0.6)	98 (30.6)	1 (0.3)	92 (28.8)	2 (0.6)	101 (31.6)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	81 (25.3)	11 (3.4)	35 (10.9)	4 (1.3)	88 (27.5)	12 (3.8)	38 (11.9)	4 (1.3)
Dysgeusia	76 (23.8)	0	69 (21.6)	0	76 (23.8)	0	70 (21.9)	0
Asthenia	71 (22.2)	14 (4.4)	59 (18.4)	10 (3.1)	72 (22.5)	14 (4.4)	60 (18.8)	11 (3.4)
Rash	69 (21.6)	6 (1.9)	26 (8.1)	0	73 (22.8)	7 (2.2)	26 (8.1)	0
Mucosal inflammation	66 (20.6)	3 (0.9)	81 (25.3)	8 (2.5)	70 (21.9)	3 (0.9)	83 (25.9)	8 (2.5)
Vomiting	55 (17.2)	6 (1.9)	66 (20.6)	1 (0.3)	59 (18.4)	6 (1.9)	66 (20.6)	2 (0.6)
Stomatitis	54 (16.9)	8 (2.5)	79 (24.7)	7 (2.2)	58 (18.1)	8 (2.5)	81 (25.3)	8 (2.5)
Anemia	48 (15.0)	6 (1.9)	81 (25.3)	12 (3.8)	53 (16.6)	7 (2.2)	82 (25.6)	14 (4.4)
Pruritis	60 (18.8)	1 (0.3)	14 (4.4)	0	66 (20.6)	1 (0.3)	14 (4.4)	0
Back pain	58 (18.1)	5 (1.6)	40 (12.5)	6 (1.9)	65 (20.3)	6 (1.9)	40 (12.5)	6 (1.9)
Thrombocytopenia	25 (7.8)	2 (0.6)	62 (19.4)	15 (4.7)	26 (8.1)	2 (0.6)	64 (20.0)	15 (4.7)
Drug-related AEs	309 (96.6)	194 (60.6)	298 (93.1)	162 (50.6)	310 (96.9)	199 (62.2)	298 (93.1)	167 (52.2)
≥ 15% of Subjects in Any Treatment Group								
Diarrhea	182 (56.9)	18 (5.6)	136 (42.5)	14 (4.4)	187 (58.4)	21 (6.6)	143 (44.7)	14 (4.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	122 (38.1)	24 (7.5)	129 (40.3)	24 (7.5)	122 (38.1)	24 (7.5)	132 (41.3)	26 (8.1)
Hypothyroidism	107 (33.4)	1 (0.3)	90 (28.1)	1 (0.3)	112 (35.0)	1 (0.3)	94 (29.4)	1 (0.3)
Hypertension	97 (30.3)	35 (10.9)	107 (33.4)	39 (12.2)	100 (31.3)	37 (11.6)	107 (33.4)	39 (12.2)
Fatigue	86 (26.9)	8 (2.5)	97 (30.3)	12 (3.8)	86 (26.9)	8 (2.5)	101 (31.6)	14 (4.4)
Alanine aminotransferase increased	80 (25.0)	15 (4.7)	20 (6.3)	2 (0.6)	86 (26.9)	16 (5.0)	22 (6.9)	3 (0.9)
Aspartate aminotransferase increased	75 (23.4)	10 (3.1)	28 (8.8)	2 (0.6)	81 (25.3)	11 (3.4)	31 (9.7)	2 (0.6)
Dysgeusia	69 (21.6)	0	65 (20.3)	0	69 (21.6)	0	66 (20.6)	0

Safety Parameters	No. of Subjects (%)							
	Mar-2020				Sep-2020			
	Nivo+Cabo (N =320)		Sunitinib (N =320)		Nivo+Cabo (N =320)		Sunitinib (N =320)	
Nausea	68 (21.3)	2 (0.6)	81 (25.3)	0	72 (22.5)	1 (0.3)	85 (26.6)	0
	Adverse Event Grades				Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4						
Decreased appetite	65 (20.3)	4 (1.3)	53 (16.6)	2 (0.6)	68 (21.3)	4 (1.3)	55 (17.2)	2 (0.6)
Rash	62 (19.4)	5 (1.6)	22 (6.9)	0	65 (20.3)	6 (1.9)	21 (6.6)	0
Mucosal inflammation	61 (19.1)	3 (0.9)	80 (25.0)	8 (2.5)	65 (20.3)	3 (0.9)	82 (25.6)	8 (2.5)
Asthenia	57 (17.8)	10 (3.1)	48 (15.0)	7 (2.2)	58 (18.1)	10 (3.1)	49 (15.3)	8 (2.5)
Pruritus	52 (16.3)	1 (0.3)	13 (4.1)	0	55 (17.2)	1 (0.3)	13 (4.1)	0
Stomatitis	50 (15.6)	7 (2.2)	74 (23.1)	7 (2.2)	52 (16.3)	7 (2.2)	75 (23.4)	8 (2.5)
Lipase increased	48 (15.0)	17 (5.3)	35 (10.9)	15 (4.7)	52 (16.3)	20 (6.3)	36 (11.3)	15 (4.7)
Vomiting	36 (11.3)	4 (1.3)	52 (16.3)	1 (0.3)	41 (12.8)	4 (1.3)	52 (16.3)	2 (0.6)
Anemia	32 (10.0)	3 (0.9)	61 (19.1)	8 (2.5)	32 (10.0)	2 (0.6)	63 (19.7)	10 (3.1)
Thrombocytopenia	19 (5.9)	1 (0.3)	61 (19.1)	14 (4.4)	20 (6.3)	1 (0.3)	62 (19.4)	14 (4.4)
Platelet count decreased	17 (5.3)	0	59 (18.4)	14 (4.4)	17 (5.3)	0	60 (18.8)	14 (4.4)
Neutropenia	14 (4.4)	2 (0.6)	47 (14.7)	11 (3.4)	15 (4.7)	2 (0.6)	50 (15.6)	13 (4.1)

^a As reported in the Final CSR, the causes of death per investigator were as follows: in the nivo+cabo arm: 1 event of small intestine perforation; in the sunitinib arm: 2 events of respiratory distress and pneumonia

^b As reported in the Final CSR, the verbatim terms reported for the 12 'other' reasons for death are: in the nivo+cabo arm: body ache (pain after a fall), cardiac embolism, AE (cardio-respiratory arrest), atrioventricular block with asystole, upper gastrointestinal bleeding, intestinal perforation, , septic shock secondary to pneumonia, heart failure, AE not related to study drug (intestinal perforation), cardiac arrest, hypoglycemia, and 1 not specified cause of death (updated to pneumonia at Sep-2020 DBL). The verbatim terms reported for the 3 additional 'other' reasons for death in the nivo+cabo arm reported at the Sep-2020 DBL are: bacteremia, bacterial infection, and acute hepatic failure (this subject death was previously captured at the Mar-2020 DBL, but the reason had been changed from 'Unknown' to 'Other' at the Sep-2020 DBL). As reported in the Final CSR, the verbatim terms reported for the 17 'other' reasons for death are: in the sunitinib arm: respiratory failure, cardiorespiratory arrest, respiratory infection, urinary infection which resulted in death, probable cardiopathy ischemic, ischemic heart disease, sepsis, acute heart attack, heart failure, necrotic bowel, gastrointestinal bleeding, pneumonia (2 events), progression of disease (2 events), and respiratory insufficiency (2 events).

^c All-causality (any grade) AE led to de of:
Mar-2020: only cabo in 24 (7.5%), only nivo in 21 (6.6%), both nivo and cabo at the same time in 18 (5.6%) subjects.

Sep-2020: only cabo in 31 (9.7%), only nivo in 32 (10.0%), both nivo and cabo at the same time in 27 (8.4%) subjects.

^d Drug-related (any grade) AE led to dc of:

Mar-2020: only cabo in 21 (6.6%), only nivo in 18 (5.6%), both nivo and cabo at the same time in 10 (3.1%) subjects.

Sep-2020: only cabo in 23 (7.2%), only nivo in 31 (9.7%), both nivo and cabo at the same time in 16 (5.0%) subjects.

^e Based on data reported on AE page of CRF. The term dose delay includes delay and interruption reported on the AE page because delay and interruption are used interchangeably for the oral drugs.

^f All-causality (any grade) AE led to dose delay or reduction of:

Mar-2020: only cabo in 148 (46.3%), only nivo [delay; dose reduction not permitted] in 10 (3.1%), both nivo and cabo at the same time in 68 (21.3%), sequentially in 20 (6.3%), and unassigned in 21 (6.6%) subjects.

Sep-2020: only cabo in 125 (39.1%), only nivo [delay; dose reduction not permitted] in 6 (1.9%), both nivo and cabo at the same time in 85 (26.6%), sequentially in 50 (15.6%), and unassigned in 1 (0.3%) subjects (unassigned = unassigned to any of the other categories due to a lack of information on the CRF).

^g Drug-related (any grade) AE led to dose delay or reduction of:

Mar-2020: only cabo in 139 (43.4%), only nivo [delay; dose reduction not permitted] in 8 (2.5%), both nivo and cabo at the same time in 65 (20.3%), sequentially in 20 (6.3%), and unassigned in 18 (5.6%) subjects.

Sep-2020: only cabo in 142 (44.4%), only nivo [delay; dose reduction not permitted] in 8 (2.5%), both nivo and cabo at the same time in 70 (21.9%), sequentially in 32 (10.0%), and unassigned in 2 (0.6%) subjects (unassigned = unassigned to any of the other categories due to a lack of information on the CRF).

MedDRA version 22.1 CTCAE version 4.0. All events are within 30 days of the last dose of study drug.

Abbreviations: AEs = adverse events; CTC = Common Toxicity Criteria; DC = discontinuation, PT - preferred term SAEs - serious adverse events.

Source: Mar-2020 DBL: Table 8.1-1 (overall safety summary), Table 6.1.3.1 (all-causality AEs), Table 6.1.3.2 (drug-related AEs), Table 6.4.1new.1 (all-causality AEs leading to DC), Table 6.4.1new.2 (drug-related AEs leading to DC), Table 6.4.1new.3 (all-causality AEs leading to dose delay or reduction), and Table 6.4.1new.4 (drug-related AEs leading to dose delay or reduction) in the CA2099ER Final CSR¹.

Sep-2020 DBL: Table 6.15 (deaths), Appendix 6.16 (deaths listing), Table 6.3.1.2.1 (all-causality SAEs), Table 6.3.1.2.2 (drug-related SAEs), Table 6.4.1.1 (all-causality AEs leading to DC), Table 6.4.1.2 (drug-related AEs leading to DC), Table 6.4.1.3 (all-causality AEs leading to dose delay or reduction), Table 6.4.1.4 (drug-related AEs leading to dose delay or reduction), Table 6.1.3.1 (all-causality AEs), Table 6.1.3.2 (drug-related AEs), in Appendix 18.

Figura 18. Eventos adversos. EPAR.

Casi todos los pacientes de ambos brazos de tratamiento experimentaron **EA de cualquier grado** en el estudio pivotal, siendo las frecuencias similares en ambos grupos (99,7% en el brazo de nivolumab más cabozantinib y 99,1% en el brazo de sunitinib). La incidencia global de los **EA de grado 3-4** (70,3% frente a 65,3%), **EA graves de cualquier grado** (46,3% frente a 39,7%) y los **EA graves de cualquier grado relacionados con el tratamiento** (24,4% frente a 12,8%) fueron mayores en el brazo de nivolumab más cabozantinib que en el grupo control de sunitinib.

Los **EA de cualquier grado** que se notificaron con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab más cabozantinib fueron diarrea (63,8%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (40,0%), hipertensión (34,7%), hipotiroidismo (34,1%), fatiga (32,2%), aumento de ALT (28,1%), disminución del apetito (28,1%), náuseas (26,6%) y aumento de AST (25,3%). La mayoría de estos EA se consideraron relacionados con el tratamiento en el grupo experimental. De los EA de cualquier grado que se produjeron en $\geq 20\%$ de los pacientes, la diarrea (63,8% frente a 47,2%), el aumento de ALT (28,1% frente a 8,4%), el aumento de AST (25,3% frente a 10,9%) y la erupción cutánea (21,6% frente a 8,1%) se observaron con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab más cabozantinib en comparación con el brazo de sunitinib.

Los **EA de grado 3-4** notificados con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab más cabozantinib fueron hipertensión (12,5%), hiponatremia (9,4%), eritrodisestesia palmo-plantar (7,5%), diarrea (6,9%) y aumento de la lipasa (6,3%). No hubo diferencias significativas en las frecuencias de los EA de grado 3-4 entre el brazo de nivolumab más cabozantinib y el de sunitinib.

Los **EA graves de cualquier grado** más frecuentes en el brazo de nivolumab más cabozantinib fueron diarrea (4,7%), progresión de la neoplasia maligna (4,1%), neumonitis (2,8%), embolia pulmonar (2,8%), neumonía (2,2%) e hiponatremia (2,2%). No hubo diferencias significativas en las frecuencias de los EA graves entre los dos grupos del estudio, excepto en el caso de la diarrea (4,7% en el brazo de nivolumab más cabozantinib frente al 0% en el brazo de sunitinib).

La gran mayoría de los pacientes presentó al menos un **EA relacionado con el tratamiento** (96,6% de los pacientes del brazo de nivolumab más cabozantinib y el 93,1% del brazo de sunitinib); los más frecuentes ($\geq 25\%$ en ambos brazos de tratamiento) fueron diarrea (56,9% vs 42,5%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (38,1% frente al 40,3%), hipotiroidismo (33,4% frente al 28,1%), hipertensión (30,3% frente al 33,4%), fatiga (26,9% frente al 30,3%), aumento de ALT (25,0% frente al 6,0%) y náuseas (21,3% frente al 23,3%). Se notificaron **EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento** en el 60,6% de los pacientes del brazo de nivolumab más cabozantinib y en el 50,6% del brazo de sunitinib. Los EA relacionados con el fármaco de grado 3-4 más frecuentes ($\geq 5\%$ en el brazo de tratamiento nivolumab más cabozantinib) fueron hipertensión (10,9% frente a 12,2%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (7,5% en ambos brazos), hiponatremia (6,9% frente a

4,4%), diarrea (5,6% frente a 4,4%), aumento de la lipasa (5,3% frente a 4,7%), e hipofosfatemia (5,3% frente a 4,7%).

Los **EA graves relacionados con el tratamiento** se notificaron con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab más cabozantinib (24,4% frente a 12,8%). Los EA graves relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia ($\geq 1\%$ de los pacientes en el brazo de nivolumab más cabozantinib) fueron diarrea (3,4% en el brazo de nivolumab más cabozantinib frente al 0% en el brazo de sunitinib), neumonitis (2,8% frente al 0%), embolia pulmonar (1,9% frente al 0,3%), insuficiencia suprarrenal (1,9% frente al 0%) e hiponatremia (1,3% frente al 0,9%).

La frecuencia de **muer**tes por toxicidad del fármaco fue baja en ambos brazos de tratamiento. Hubo una muerte (0,3%) en el brazo de tratamiento nivolumab más cabozantinib atribuida a la toxicidad del tratamiento del estudio, frente a dos muertes (0,6%) en el brazo de sunitinib. El acontecimiento mortal relacionado con el tratamiento en el grupo experimental se debió a una perforación del intestino delgado, mientras que en el grupo control, las muertes se asociaron a dificultad respiratoria y neumonía/insuficiencia respiratoria aguda.

Los **EA de posible etiología inmunológica** fueron más frecuentes en el brazo de nivolumab más cabozantinib que en el de sunitinib.

Los **EA relacionados con el tratamiento** que se notificaron con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab más cabozantinib (frente al brazo de sunitinib) fueron de las categorías cutánea (62,2% frente a 47,2%), gastrointestinal (57,5% frente a 42,5%), endocrina (42,8% frente a 33,1%) y hepática (40,0% frente a 21,9%).

Los EA potencialmente asociados a los TKI o a la inhibición del VEGF ("**evento a monitorizar**" [ETM]) se observaron en tasas comparables en el brazo de nivolumab más cabozantinib (78,1%) frente al brazo de sunitinib (72,8%). Las tasas de ETM de grado 3 o superior para nivolumab más cabozantinib que fueron mayores que en el brazo de tratamiento con sunitinib fueron los eventos trombóticos venosos y mixtos (7,2% frente a 2,5%, respectivamente) y la hepatotoxicidad (4,4% frente a 1,3%).

Los EA más comunes con nivolumab más cabozantinib en el CHECKMATE-9ER se reflejan, en general, en los EA comunes notificados para cada agente individual en los estudios previos de monoterapia del CCR con estos fármacos, pero se observaron algunas diferencias. El aumento de la ALT, y de la AST (hepatotoxicidad), la diarrea, el hipotiroidismo y la erupción cutánea se observaron con mayor frecuencia con la combinación nivolumab más cabozantinib en comparación con el tratamiento de ambos fármacos como monoterapia, y también ocurrieron con mayor frecuencia en comparación con el brazo de sunitinib en el estudio CHECKMATE-9ER.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos, usando una ventana de seguridad de 30 días después de la última dosis recibida según el estudio CHECKMATE-9ER (datos de septiembre 2020). La información descrita refleja la exposición de la combinación de nivolumab y cabozantinib en 640 pacientes para la indicación carcinoma de células renales avanzado expuestos al menos durante 23,5 meses. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes:

- Reacciones adversas de cualquier grado: diarrea, elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST), rash, prurito, estomatitis, anemia, trombocitopenia, recuento de plaquetas disminuido y neutropenia.
- Reacciones adversas de grado 3-4: elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST), rash, anemia, trombocitopenia, recuento de plaquetas disminuido y neutropenia.

Tabla 11. Estudio CHECKMATE-9ER				
Ensayo de fase 3, aleatorizado en proporción 1:1 y abierto, estratificado según la puntuación de riesgo pronóstico de IMDC, región geográfica y expresión tumoral del ligando PD-1 PD-L1				
Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Nivolumab + cabozantinib (N=320)	Sunitinib (N=320)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	NNH o NND (IC 95%)
<i>Reacciones adversas de cualquier grado relacionadas con el tratamiento</i>	310 (96,9%)	298 (93,1%)	-3,75% (-7,1% a -0,39%)	27 (14 a 259)
<i>Diarrea</i>	187 (58,4%)	143 (44,7%)	-13,8% (-21,4% a -6,1%)	7 (5 a 17)
<i>Eritrodisestesia palmo-plantar</i>	122 (38,1%)	132 (41,3%)	3,1% (-4,8% a 10,7%)	-
<i>Hipotiroidismo</i>	112 (35%)	94 (29,4%)	-5,6% (-12,9% a 1,6%)	-
<i>Hipertensión</i>	100 (31,3%)	107 (33,4%)	2,19% (-5,1% a 9,4%)	-
<i>Fatiga</i>	86 (26,9%)	101 (31,6%)	4,7% (-2,4% a 11,7%)	-
<i>Incremento de ALT</i>	86 (26,9%)	22 (6,9%)	-20% (-25,6% a -14,4%)	5 (4 a 7)
<i>Incremento de AST</i>	81 (25,3%)	31 (9,7%)	-15,6% (-21,4% a -9,9%)	6 (5 a 10)
<i>Disgeusia</i>	69 (21,6%)	66 (20,6%)	-0,9% (-7,3% a 5,4%)	-
<i>Náuseas</i>	72 (22,5%)	85 (26,6%)	4,1% (-2,6% a 10,7%)	-
<i>Disminución del apetito</i>	68 (21,3%)	55 (17,2%)	-4,1% (-10,2% a 2%)	-
<i>Rash</i>	65 (20,3%)	21 (6,6%)	-13,8% (-18,9% a -8,6%)	7 (5 a 12)
<i>Inflamación de la mucosa</i>	65 (20,3%)	82 (25,6%)	5,3% (-1,2% a 11,8%)	-
<i>Astenia</i>	58 (18,1%)	49 (15,3%)	-2,8% (-8,6% a 3%)	-
<i>Prurito</i>	55 (17,2%)	13 (4,1%)	-13,1% (-17,8% a -8,5%)	8 (6 a 12)
<i>Estomatitis</i>	52 (16,3%)	75 (23,4%)	7,2% (1% a 13,3%)	14 (8 a 97)
<i>Incremento de la lipasa</i>	52 (16,3%)	36 (11,3%)	-5% (-10,3% a 0,3%)	-
<i>Vómitos</i>	41 (12,8%)	52 (16,3%)	3,4% (-2,0% a 8,9%)	-
<i>Anemia</i>	32 (10%)	63 (19,7%)	9,7% (4,2% a 15,2%)	10 (7 a 24)
<i>Trombocitopenia</i>	20 (6,3%)	62 (19,4%)	13,1% (8,1% a 18,2%)	8 (5 a 12)
<i>Recuento de plaquetas disminuido</i>	17 (5,3%)	60 (18,8%)	13,4% (8,5% a 18,4%)	7 (5 a 12)
<i>Neutropenia</i>	15 (4,7%)	50 (15,6%)	10,9% (6,3% a 15,5%)	9 (6 a 16)

Reacciones adversas de grado 3-4	199 (62,2%)	167 (52,2%)	-10% (-17,6% a -2,4%)	10 (6 a 42)
Diarrea	21 (6,6%)	14 (4,4%)	-2,2% (-5,7% a 1,3%)	-
Eitrodisestesia palmo-plantar	24 (7,5%)	26 (8,1%)	0,6% (-3,5% a 4,8%)	-
Hipotiroidismo	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0% (-0,9% a 0,9%)	-
Hipertensión	37 (11,6%)	39 (12,2%)	0,6% (-4,4% a 5,6%)	-
Fatiga	8 (2,5%)	14 (4,4%)	1,9% (-0,9% a 4,7%)	-
Incremento de ALT	16 (5%)	3 (0,9%)	-4,1% (-6,7% a -1,5%)	25 (15 a 69)
Incremento de AST	11 (3,4%)	2 (0,6%)	-2,8% (-5% a -0,6%)	36 (20 a 157)
Disgeusia	0	0	0	-
Náuseas	1 (0,3%)	0	0,3% (-0,9% a 0,3%)	-
Disminución del apetito	4 (1,3%)	2 (0,6%)	-0,6% (-2,1% a 0,9%)	-
Rash	6 (1,9%)	0	-1,9% (-3,4% a -0,4%)	53 (30 a 257)
Inflamación de la mucosa	3 (0,9%)	8 (2,5%)	1,6% (-0,5% a 3,6%)	-
Astenia	10 (3,1%)	8 (2,5%)	-0,6% (-3,2% a 1,9%)	-
Prurito	1 (0,3%)	0	0,3% (-0,9% a 0,3%)	-
Estomatitis	7 (2,2%)	8 (2,5%)	-0,3% (-2% a 2,7%)	-
Incremento de la lipasa	20 (6,3%)	15 (4,7%)	-1,6% (-5,1% a 2%)	-
Vómitos	4 (1,3%)	2 (0,6%)	-0,6% (-2,1% a 0,9%)	-
Anemia	2 (0,6%)	10 (3,1%)	2,5% (0,4% a 4,6%)	40 (22 a 246)
Trombocitopenia	1 (0,3%)	14 (4,4%)	4,1% (1,7% a 6,4%)	25 (16 a 57)
Recuento de plaquetas disminuido	0	14 (4,4%)	4,4% (2,1% a 6,6%)	23 (15 a 47)
Neutropenia	2 (0,6%)	13 (4,1%)	3,5% (1,1% a 5,8%)	29 (17 a 90)

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa

Se realizan CI ajustadas por el método de Bucher entre nivolumab - cabozantinib y las alternativas pembrolizumab - axitinib y nivolumab - ipilimumab. Los resultados de seguridad utilizados son los que se obtienen en los estudios pivotaes y las variables que se comparan son los eventos adversos relacionados con el medicamento de grado 3-4. Se utilizan los mismos cortes de datos que en las comparaciones indirectas realizadas en el apartado de eficacia.

Evento adverso	Diferencia de riesgos Nivolumab-cabozantinib vs Sunitinib* (IC 95%)	Diferencia de riesgos Pembrolizumab-Axitinib vs Sunitinib** (IC 95%)	Diferencia de riesgos (IC 95%) Nivolumab-cabozantinib vs Pembrolizumab-Axitinib	NNH (IC 95%) Nivolumab-cabozantinib vs Pembrolizumab-Axitinib
EA Grado 3-4	10% (2,4% a 17,6%)	4,8% (-1,7% a 11,4%)	6% (-3,6% a 15,6%)	-

*Datos del EPAR Nivolumab – cabozantinib ²⁵
 **Datos de estudio Keynote-426 ³³

Evento adverso	Diferencia de riesgos Nivolumab-cabozantinib vs Sunitinib* (IC 95%)	Diferencia de riesgos Nivolumab-Ipilimumab vs Sunitinib** (IC 95%)	Diferencia de riesgos (IC 95%) Nivolumab-cabozantinib vs Nivolumab-Ipilimumab	NNH (IC 95%) Nivolumab-cabozantinib vs Nivolumab-Ipilimumab
EA Grado 3-4	10% (2,4% a 17,6%)	-16,9% (-11,1% a -22,8%)	26% (23,7% a 35,3%)	4 (3 a 4)
*Datos del EPAR Nivolumab-cabozantinib ²⁵ **Datos de estudio Checkmate-214 ³³				

En la comparación indirecta de nivolumab - cabozantinib con pembrolizumab - axitinib no se observan en principio diferencias significativas en lo que respecta a la variable evaluada. Esto es razonable puesto que se trata de la misma combinación de fármacos (anti-PD1 y TKI). Sin embargo presenta la limitación de la diferencia en cuanto al tiempo de seguimiento (23,5 meses vs 12,8 meses).

En la comparación indirecta de nivolumab - cabozantinib con nivolumab - ipilimumab se observan diferencias significativas en cuanto a los eventos adversos relacionados con el medicamento de grado 3-4, a favor de la combinación de nivolumab más ipilimumab, cuya toxicidad sería menor.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se ha encontrado ensayos clínicos comparativos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se ha encontrado información de seguridad adicional.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales ^(15,16)

NIVOLUMAB:

- **Población pediátrica:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de nivolumab en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.
- **Embarazo:** no hay datos del uso de nivolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y nivolumab es una IgG4; por tanto, nivolumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.
- **Lactancia:** se desconoce si nivolumab se excreta en la leche materna. Puesto que muchos

medicamentos, incluidos sus metabolitos, se excretan a través de la leche materna, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nivolumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

- **Fertilidad:** no se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de nivolumab sobre la fertilidad masculina y femenina.
- **Pacientes de edad avanzada:** no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Los datos de los pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población.
- **Insuficiencia renal:** de acuerdo con los resultados de la farmacocinética (FC) poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.
- **Insuficiencia hepática:** de acuerdo con los resultados de la FC poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en estas poblaciones. Nivolumab se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5 \times$ hasta $3 \times$ el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN y cualquier valor de AST).
- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- **Interacciones:** nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab. Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.
- **Monitorización de los efectos adversos:** durante el tratamiento con nivolumab, se debe monitorizar la función tiroidea, la función suprarrenal y la función de la hipófisis.

CABOZANTINIB:

1. **Población pediátrica:** todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes de <18 años. No se dispone de datos.
2. **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres:** se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben evitar de forma segura el embarazo durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.
3. **Embarazo:** no hay estudios en mujeres embarazadas que utilicen cabozantinib. Los estudios en animales han mostrado efectos embriofetales y teratogénicos. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Cabozantinib no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con cabozantinib.
4. **Lactancia:** se desconoce si cabozantinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido al daño potencial para el bebé, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib, y durante al menos 4 meses después de completar la terapia.
5. **Fertilidad:** no hay datos sobre la fertilidad humana. Según los resultados de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con cabozantinib. Se debe aconsejar tanto a los hombres como a las mujeres que busquen asesoramiento y consideren la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.
6. **Pacientes de edad avanzada:** no se recomienda un ajuste de dosis específico para el uso de cabozantinib en personas mayores (≥ 65 años).
7. **Raza:** no es necesario un ajuste de la dosis en función del origen étnico.
8. **Pacientes con insuficiencia renal:** cabozantinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el uso de cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población.
9. **Pacientes con insuficiencia hepática:** en los pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario ajustar la dosis. Dado que sólo se dispone de datos limitados para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), no se puede proporcionar ninguna recomendación de dosificación. Se recomienda una estrecha vigilancia de la seguridad general en estos pacientes. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), por lo que no se recomienda el uso de cabozantinib en estos pacientes.
10. **Pacientes con insuficiencia cardíaca:** existen datos limitados en pacientes con insuficiencia cardíaca. No se pueden hacer recomendaciones específicas de dosificación.
11. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

12. Interacciones: no se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera. A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

13. Monitorización de efectos adversos: se deben monitorizar una serie de eventos adversos específicos antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con cabozantinib. Los eventos adversos que se deben de monitorizar son: alteración hepática, síntomas de las perforaciones y fístulas gastrointestinales, hipertensión, proteinuria y prolongación del intervalo QT.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

A fecha de finalización y publicación del presente informe, existe resolución de no financiación de la combinación nivolumab + cabozantinib en la indicación evaluada:

No se incluye en la prestación farmacéutica del SNS la indicación: en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Para realizar los cálculos de costes se utilizaron los datos de las dosis empleadas en el ensayo clínico CHECKMATE-9ER. Para nivolumab se empleó una dosis fija de 240 mg cada 2 semanas. Para cabozantinib, se empleó una de dosis diaria de 40 mg, con una mediana de duración de 14,3 meses, la que proporciona la mediana de SLP de esta combinación en la actualización de datos. La dosis media diaria de sunitinib fue de 50 mg, con una mediana de duración de 9,2 meses. Los cálculos para nivolumab, pembrolizumab y avelumab realizan considerando que se aprovechan completamente los viales. En las diferentes alternativas se han calculado el tratamiento completo utilizando la mediana de duración aportada por su ensayo pivotal. Para el cálculo del tratamiento de nivolumab - ipilimumab se ha considerado un paciente de 70kg.

Por una parte se realizaron los cálculos teniendo en cuenta los precios notificados (tabla 14) y por otro lado se realizó un análisis de sensibilidad asumiendo que los precios de los medicamentos podrían disminuir por posibles ofertas y/o aparición de genéricos (tabla 15).

En el cálculo se incluyen aquellos tratamientos que, aun estando indicados, no se encuentran financiados en el SNS para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Tabla 14. Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas en el global de pacientes con el precio notificado.

	Nivolumab + cabozantinib***	Pembrolizumab+axitinib***	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib	Pazopanib	Tivozanib	Avelumab+ axitinib***
Precio notificado unitario (PVL-7.5%+ 4% IVA) *	Nivolumab: 13,75 €/mg Cabozantinib: 6.176 €/env (204,53 €/comp)	Pembrolizumab: 34,41 €/mg Axitinib: 4.101,25 €/env (73,24 €/comp)	Nivolumab: 13,75 €/mg Ipilimumab: 82,03 €/mg	4.875,36€ env (162,51 €/cápsula)	2.619,55 €/env (43,66 €/comp)	3.516,59 €/env (167,46 €/caps)	Avelumab: 4,40 €/mg Axitinib: 4.101,25€/env (73,24 €/comp)
Posología	Nivolumab: 240mg/2semanas Cabozantinib: 40mg/24h	Pembrolizumab: 200mg/3semanas Axitinib: 5 mg/12h	Inducción: Nivolumab: 3 mg/kg cada 3 semanas x 4 + Ipilimumab: 1 mg/kg cada 3 semanas x 4 Mantenimiento: 240mg/2semanas	50 mg/día durante 4 semanas + 2 semanas descanso	800 mg/24h	1340 mcg/día durante 21 días + 7 descanso	Avelumab: 800mg/2semanas Axitinib: 5 mg/12h
Coste ciclo (€/ciclo)	6.163,4 €/ciclo	9.958,1 €/ciclo	<u>Inducción</u> = 8.629,6 €/ciclo - Ipilimumab= 5.742,1 €/ciclo - Nivolumab = 2.887,5 €/ciclo <u>Mantenimiento nivolumab monoterapia:</u> 3.300 €/ciclo	4.550,3€/ciclo	2.619,55 €/ciclo	3.516,59 €/ciclo	5.570,2 €/ciclo
Coste tratamiento/año	160.688 €/año	173.081 €/año	<u>Inducción:</u> 34.248,4 €/4 ciclos <u>Mantenimiento:</u> 66.235,7 €/año TOTAL: 100.464 €/1ºaño	39.544 €/año	31.872 €/año	45.841 €/año	145.223 €/año
Coste incremental (diferencial) **	REF.	+ 12.393 €	- 60.224 €	- 121.144€	- 128.816 €	- 114.847 €	- 15.465 €

* Incluido el descuento afectado por deducción del 7,5% según RD 8/2010

**Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

***No financiado para el tratamiento de primera línea de CCR avanzado

Tabla 15. Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas en el global de pacientes aplicando descuentos.

	Nivolumab + cabozantinib***	Pembrolizumab+axitinib***	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib	Pazopanib	Tivozanib	Avelumab+ axitinib***
Precio notificado unitario (PVL-7.5%+ 4% IVA)*	Nivolumab: 7,58 €/mg Cabozantinib: 3.895,22 €/env (129,84 €/comp)	Pembrolizumab: 10,40 €/mg Axitinib: 2.475,23 €/env (44,20 €/comp)	Nivolumab: 7,58 €/mg Ipilimumab: 48,80 €/mg	2.526.10€ env (84,20 €/cápsula)	1.283,58 €/env (21,39 €/comp)	3.516,59 €/env (167,46 €/caps)	Avelumab: 3,02€/mg Axitinib: 2.475,23€/env (44,20 €/comp)
Posología	Nivolumab: 240 mg/2semanas Cabozantinib: 40 mg/24h	Pembrolizumab: 200 mg/3semanas Axitinib: 5 mg/12h	Inducción: Nivolumab: 3 mg/kg cada 3 semanas x 4 + Ipilimumab: 1 mg/kg cada 3 semanas x 4 Mantenimiento: 240 mg/2semanas	50 mg/día durante 4 semanas + 2 semanas descanso	800 mg/24h	1.340 mcg/día durante 21 días + 7 descanso	Avelumab: 800 mg/2semanas Axitinib: 5 mg/12h
Coste ciclo (€/ciclo)	3.637 €/ciclo	3.008,2 €/ciclo	<u>Inducción</u> = 5.007,8 €/ciclo - Ipilimumab= 3.416 €/ciclo - Nivolumab = 1.591,8 €/ciclo <u>Mantenimiento nivolumab monoterapia:</u> 1.819,2 €/ciclo	2.357,6 €/ciclo	1.283,58 €/ciclo	3.516,59 €/ciclo	3.031,3 €/ciclo
Coste tratamiento/año	94.822 €/año	52.285 €/año	<u>Inducción:</u> 20.031 €/4 ciclos <u>Mantenimiento:</u> 36.514 €/año TOTAL: 56.545 €/1ºaño	20.489 €/año	15.616 €/año	45.841 €/año	79.030 €/año
Coste incremental (diferencial) **	REF.	- 42.537€	- 38.277 €	- 74.333 €	- 110.438 €	- 48.981 €	- 15.792 €

* Includido el descuento afectado por deducción del 7,5% según RD 8/2010

**Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

***No financiado para el tratamiento de primera línea de CCR avanzado

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando las palabras claves: “nivolumab”, “cabozantinib” AND “Cost-effectiveness”. No se encontró ningún análisis de coste-efectividad publicado comparando nivolumab más cabozantinib frente a otra alternativa en primera línea de CCR avanzado.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Para calcular el coste de eficacia incremental es preferible utilizar una variable de eficacia final como SG. Sin embargo, no se dispone de datos maduros de SG del estudio pivotal (no se alcanza mediana) por lo que se usa la SLP.

Tabla 16. Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Estudio	VARIABLE evaluada	Eficacia de Nivolumab-cabozantinib (años)	Eficacia de sunitinib (años)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
CHECMATE-9ER	SLP (años)	1,38	0,69	0,69	121.144 €	175.571 €

Según los datos del estudio CHECMATE-9ER, cada año de SLP ganado, supondría un coste eficacia-incremental estimado de 175.571 €.

Se realiza un análisis de sensibilidad considerando posibles reducciones de precio estimadas en un 45% para nivolumab, un 37% para cabozantinib y un 48% para sunitinib.

Además, se decide estimar el coste eficacia-incremental de las principales alternativas (nivolumab-ipilimumab), asumiendo posibles reducciones del 41% para ipilimumab. Se utiliza la SLP para que se pudiesen comparar entre sí, aunque hubiese sido más adecuado utilizar la SG, pero no se dispone de este dato en todos los estudios.

Tabla 17. Coste Eficacia Incremental (CEI). Análisis de sensibilidad						
Estudio	VARIABLE evaluada	Eficacia de fármaco de estudio (años)	Eficacia de sunitinib (años)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
CHECMATE-9ER	SLP (años)	1,38	0,69	0,69	74.333€	107.729€
KEYNOTE-426	SLP (años)	1,26	0,93	0,33	42.537€	128.900€
CHECMATE-214 (pacientes de riesgo intermedio/alto)	SLP (años)	0,97	0,70	0,27	17.001€	62.967€

Según el análisis de sensibilidad, el tratamiento de nivolumab más cabozantinib, por cada año de SLP ganado, supondría un coste eficacia incremental estimado de 107.729 €.

El tratamiento de pembrolizumab más axitinib, por cada año de SLP ganado, supondría un coste-incremental estimado de 128.900 € (tratamiento no financiado en el SNS actualmente)

El tratamiento de nivolumab más ipilimumab, por cada año de SLP ganado, supondría un coste-incremental estimado de 62.967 €.

Hay que tener en cuenta que estos valores proceden de estudios diferentes y, en cuanto a eficacia, no son directamente comparables entre sí.

7.3 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal ^(3,39,40)

Según el informe SEOM, la estimación del número de nuevos casos de cáncer renal en España para el año 2021 será de 7.180 pacientes, de los cuales el carcinoma de células renales representa un 85%. De ellos, un 30% será carcinoma avanzado o metastásico en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollará metástasis a lo largo de su evolución. A su vez, el 80% será de histología de células claras.

Teniendo en cuenta estos datos, se estima que, a nivel nacional, durante un año podrían ser tratados un total de 2.604 pacientes con la nueva combinación (tabla 18).

Tabla 18. Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento a nivel estatal		
Escenario	Proporción	N pacientes
Casos nuevos de cáncer de riñón estimados para 2021	100%	7.180
Pacientes con carcinoma de células renales	85%	6.103
Pacientes con metástasis al inicio + Desarrollarán metástasis	30% + 33% (de los restantes)	1.831 + 1424 = 3.255
Pacientes con histología de células claras	80%	2.604

Se estima que durante un año serán tratados un total de 2.604 pacientes con la nueva combinación (nivolumab más cabozantinib). El coste anual adicional estatal será de 315.458.976€. Estos 2.604 pacientes se beneficiarán de 1.797 años libre de progresión al tratarlos con la nueva combinación en un año (tabla 19).

Tabla 19. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental anual por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados (años)	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
2.604	121.144	0,69	315.458.976€	1.797

Se realiza un análisis de sensibilidad para evaluar el coste del tratamiento según el número de pacientes estimados, asumiendo posibles reducciones de precio del 45% para nivolumab, 37% para cabozantinib y 48% para sunitinib (tabla 20).

Tabla 20. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
<i>Nº anual de pacientes</i>	<i>Coste incremental anual por paciente</i>	<i>Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados (años)</i>	<i>Impacto económico anual</i>	<i>Unidades de eficacia anuales</i>
2.604	74.333€	0,69	193.563.132€	1.797

Realizando el análisis de sensibilidad, a nivel nacional, el coste anual adicional será de 193.563.132 €.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la población española es de 47.651.567 habitantes. Esto supone que, para dicha población, 2.604 pacientes serían candidatos a nivolumab en combinación con cabozantinib.

En Andalucía, la población asciende a 8.482.705 habitantes. Asumiendo que la distribución de la enfermedad es igual en todo el territorio nacional, se estima que Andalucía presente 466 pacientes candidatos al tratamiento.

El coste anual adicional en Andalucía se estima en 56.453.104 €. Estos 466 pacientes se beneficiarían de 322 años libre de progresión al tratarlos con la nueva combinación en un año (tabla 21).

Tabla 21. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel andaluz, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
<i>Nº anual de pacientes</i>	<i>Coste incremental anual por paciente</i>	<i>Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados (años)</i>	<i>Impacto económico anual</i>	<i>Unidades de eficacia anuales</i>
466	121.144	0,69	56.453.104	322

Se realiza un análisis de sensibilidad para evaluar el coste del tratamiento según el número de pacientes estimados, asumiendo posibles reducciones de precio del 45% para nivolumab, 37% para cabozantinib y 0% para sunitinib (tabla 22).

Tabla 22. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel andaluz, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
<i>Nº anual de pacientes</i>	<i>Coste incremental anual por paciente</i>	<i>Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados (años)</i>	<i>Impacto económico anual</i>	<i>Unidades de eficacia anuales</i>
466	74.133€	0,69	34.545.978€	322

Realizando el análisis de sensibilidad, el coste anual adicional a nivel autonómico podría ascender a 34.545.978 €.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento a nivel del hospital

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística en relación a la población española y asumiendo que la distribución de la enfermedad es igual en todo el territorio nacional y que la población de referencia del hospital es de 500.000 habitantes, se estima que podrían existir 27 pacientes candidatos al tratamiento en un centro.

El coste anual adicional en un hospital con una población de referencia de 500.000 habitantes será de 3.270.888 €. Estos 27 pacientes se beneficiarán de 19 años libre de progresión al tratarlos con la nueva combinación en un año (tabla 23).

Tabla 23. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel andaluz, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
<i>Nº anual de pacientes</i>	<i>Coste incremental anual por paciente</i>	<i>Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados (años)</i>	<i>Impacto económico anual</i>	<i>Unidades de eficacia anuales</i>
27	121.144	0,69	3.270.888	19

Se realiza un análisis de sensibilidad para evaluar el coste del tratamiento según el número de pacientes estimados, asumiendo posibles reducciones de precio del 45% para nivolumab, 37% para cabozantinib y 0% para sunitinib (tabla 24)

Tabla 24. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel andaluz, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
<i>Nº anual de pacientes</i>	<i>Coste incremental anual por paciente</i>	<i>Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados (años)</i>	<i>Impacto económico anual</i>	<i>Unidades de eficacia anuales</i>
27	74.133 €	0,69	1.272.591€	19

Realizando el análisis de sensibilidad, el coste anual adicional a nivel hospitalario podría ser de 1.272.591 €.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Nivolumab:

- ✓ Se debe de administrar en el hospital de día mediante perfusión intravenosa lenta durante 30-60 minutos cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis.
- ✓ Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- ✓ La preparación de la perfusión se debe realizar en una campana de flujo laminar empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos, garantizando una manipulación estéril.

Cabozantinib:

- ✓ Se administra vía oral una vez al día.
- ✓ No requiere condiciones especiales de conservación.
- ✓ No necesita su administración en Hospital de Día.
- ✓ Se dispensa a través de las unidades de Pacientes Externos.

Sunitinib:

- ✓ Se administra vía oral una vez al día.
- ✓ No requiere condiciones especiales de conservación.
- ✓ No necesita su administración en Hospital de Día.
- ✓ Se dispensa a través de las unidades de Pacientes Externos.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No procede

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) EFICACIA:

- ✓ De acuerdo con el ensayo pivotal CHECKMATE-9ER, la combinación de nivolumab más cabozantinib administrado en pacientes con CCR metastásico que no han sido previamente tratados ha obtenido mejores resultados de eficacia que sunitinib. **La variable principal** de este estudio ha sido la SLP. Con una mediana de seguimiento en la población con intención de tratar de 18,1 meses, la diferencia de medianas de SLP es de 8,3 meses, con un HR de 0.51 (IC95%: 0.41-0.54). Estos resultados se mantienen en la actualización de septiembre 2020, donde hubo una mediana de seguimiento de 23,5 meses (diferencia de medianas= 8,7 meses; HR=0,52 (IC95%:0,43-0,64).

Hay que destacar que la SLP no es una variable final, ni sólida a la hora de evaluar la eficacia de la inmunoterapia debido a que se pueden dar pseudoprogresiones (no son progresiones reales).

No se pudo cuantificar adecuadamente el beneficio en la SG, aunque este sea significativo (HR= 0.60; IC 98.89%: 0.40-0.89; p=0.001) porque los datos son todavía inmaduros ya que no

se han alcanzado las medianas en el brazo experimental, ni en el brazo control. Se debería volver a evaluar la eficacia de nivolumab más cabozantinib cuando se obtengan resultados definitivos de SG.

- ✓ **Las variables secundarias** que se tuvieron en cuenta del ensayo fueron la SG (datos inmaduros), TRO, DRO, y TTR. La diferencia de TRO fue favorable para nivolumab más cabozantinib (RAR: 28,6%) con un OR de 3,5. La duración de la respuesta objetiva y el tiempo hasta respuesta objetiva también fue favorable para nivolumab más cabozantinib, con una diferencia de 8,7 meses y 1,4 meses, respectivamente.
- ✓ El **beneficio** que presenta la combinación en SLP, variable principal del ensayo CHECKMATE-9ER es estadísticamente significativo y se estima relevante para la práctica clínica. El resultado y su intervalo de confianza superan el umbral de referencia (HR: 0,68) con el que se calculó el tamaño muestral. Al tratarse de la variable principal, podríamos concluir que el beneficio de nivolumab más cabozantinib en CCR metastásico en primera línea es superior a sunitinib para la práctica clínica, teniendo en cuenta, además, que se traduce en un posible beneficio en cuanto a SG, aunque pendiente de resultados más maduros.
Según la escala de la ESMO para valorar la magnitud del beneficio clínico (usando el formulario 2b para SLP > 6 meses para el tratamiento estándar), se obtiene una puntuación de **4** que representa un beneficio sustancial.
- ✓ En relación al **análisis de subgrupos**, los subgrupos analizados son: región geográfica, categorías de riesgo IMDC, expresión de PD-L1, edad, sexo, escala de Karnofsky, metástasis óseas y nefrectomía previa. El beneficio observado en términos de SLP de nivolumab más cabozantinib fue consistente en todos los subgrupos analizados, incluso en todos los grupos de riesgo de IMDC. Sin embargo, cuando se analiza el subgrupo de la edad se observa un beneficio mayor en aquellos pacientes < 65 años con posible aplicabilidad.

En cuanto a la SG, en el subgrupo de edad < 65 años también se observa beneficio, por lo que, teniendo en cuenta la toxicidad de la combinación y el mayor beneficio observado en pacientes de < 65 años, el resultado del análisis de subgrupos podría ser aplicable a la práctica clínica. Esto debería ser reevaluado cuando se disponga de datos más maduros de SG.

Existe incertidumbre acerca del efecto de la combinación nivolumab - cabozantinib en cuanto a la SLP en pacientes con índice de riesgo favorable. Esto es consistente con lo que se observa en otros esquemas de inmunoterapia en la misma indicación (pembrolizumab - axitinib; y nivolumab - ipilimumab). Por lo tanto, esta combinación se podría utilizar solo en pacientes con riesgo intermedio-alto. Sin embargo, habría que esperar a obtener datos más maduros para obtener conclusiones más sólidas.

- ✓ En cuanto a las comparaciones indirectas de elaboración propia se puede decir que la combinación nivolumab más cabozantinib presenta beneficio clínico y similar eficacia que pembrolizumab -axitinib para la SLP en pacientes de cualquier riesgo según los criterios de IMDC. No obstante, esta última combinación no está actualmente financiada en el SNS. En pacientes de riesgo intermedio/alto, la diferencia en eficacia frente a nivolumab más ipilimumab en SLP resulta dudosa. Aunque la comparación indirecta ajustada no muestra diferencias significativas, tampoco es posible asegurar que nivolumab más ipilimumab alcancen la misma eficacia en SLP que nivolumab más cabozantinib (HR 0,65; IC95% 0,45-1,04). Sin embargo, debido a los resultados positivos más maduros en SG para nivolumab -ipilimumab y a los resultados de toxicidad, éste se podría posicionar de forma preferente.

Existe un network meta-análisis reciente que compara las alternativas disponibles en el CCR metastásico en pacientes que no han sido previamente tratados donde se sugiere que la combinación de nivolumab más cabozantinib es la mejor opción en cuanto a SLP. Sin embargo, no se observa superioridad de nivolumab más cabozantinib frente a nivolumab - ipilimumab y pembrolizumab - axitinib en cuanto a la SG. Hay que tener en cuenta que los IC 95 son muy amplios y no descartan posible ventaja de nivolumab - cabozantinib, donde podría jugar un papel importante los diferentes tiempos de observación de la SG. Este NMA podría inclinar la balanza a favor de cabozantinib más nivolumab a la hora de posicionar los distintos tratamientos. la combinación de nivolumab-ipilimumab sería considerada alternativa adecuada para todos los grupos de riesgo (excluyendo nivolumab - ipilimumab en pacientes con riesgo favorable, donde no se considera una opción).

B) SEGURIDAD (la valoración se ha hecho usando los datos actualizados de septiembre 2020 por su mayor tiempo de seguimiento):

- ✓ En pacientes con CCR metastásico, el perfil de seguridad de nivolumab más cabozantinib es peor comparado con sunitinib. La **tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento** es más alta, tanto en los EA de cualquier gravedad (RAR=-3,8%; IC95%:-7,1%, -0,4%) como de grado 3-4 (RAR=-10%; IC95%:-17,6%, -2,4%). La **tasa de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento** también es mayor en los pacientes que usan la combinación nivolumab y cabozantinib, tanto en los EA de cualquier gravedad (RAR=-12,2%; IC95%:-18,2%, -6,2%) como en los de grado 3-4 (RAR=-9,1%; IC95%:-14,4%, -3,7%). Además, los **eventos adversos que causan discontinuación del tratamiento** se producen en mayor medida en los pacientes con nivolumab y cabozantinib, siendo esta diferencia mayor en los EA relacionados con el tratamiento de cualquier gravedad (RAR= -14,4; IC95%: -20%, -8,8%).
- ✓ Los **eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento de cualquier gravedad** en los pacientes que han recibido cabozantinib más nivolumab fueron diarrea

(58,4%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (38,1%), hipotiroidismo (35%), hipertensión (31,3%), fatiga (26,9%), aumento de ALT y AST (26,9%, 25,3%) y náuseas (22,5%).

Entre los **eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier gravedad**, la combinación de nivolumab más cabozantinib fue significativamente peor comparado con sunitinib en: diarrea (RAR=-13,8%; IC95%:-21,4%, -6,1%), aumento de la ALT (RAR=-20%; IC95%:-25,6%, -14,4%), incremento de la AST (RAR=-15,6%; IC95%:-21,4%, -9,9%), rash (RAR=-13,8%; IC95%:-18,9%, -8,6%) y prurito (RAR=-13,1%; IC95%:-17,8%, -8,5%).

- ✓ Los **eventos adversos más frecuentes de grado 3-4 relacionados con el tratamiento** en los pacientes que han recibido cabozantinib más nivolumab fueron hipertensión (11,3%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (7,5%) diarrea (6,6%), incremento de la lipasa (6,3%) y aumento de ALT (5%).

Entre los **eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento**, la combinación de nivolumab más cabozantinib fue significativamente peor comparado con sunitinib en: aumento de la ALT (RAR=-4,1%; IC95%:-6,6%, -1,5%), incremento de la AST (RAR=-2,8%; IC95%:-5%, -0,6%) y rash (RAR=-1,9%; IC95%:-3,4%, -0,4%).

- ✓ El perfil de seguridad de nivolumab - cabozantinib es similar al de la combinación no incluida en la financiación en el SNS pembrolizumab-axitinib en cuanto a los eventos adversos relacionados con el medicamento de grado 3-4. En cuanto a la comparación con pembrolizumab - axitinib se observan diferencias significativas que favorecerían a la combinación de nivolumab más ipilimumab.

C) ADECUACIÓN:

En el caso del esquema nivolumab más cabozantinib se requiere la preparación de nivolumab en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad manteniendo las precauciones necesarias para la manipulación segura de los agentes quimioterápicos intravenosos y garantizando unas condiciones de esterilidad y su posterior administración intravenosa mediante una perfusión de 30 minutos en el hospital de día. Requiere de su conservación en nevera. Además de la administración oral de cabozantinib cada 24 horas de forma continua

D) EVALUACIÓN ECONÓMICA:

Para el cálculo de los costes, se ha usado la posología utilizada en el ensayo CHECKMATE-9ER para la combinación de nivolumab-cabozantinib y su mediana de supervivencia libre de progresión. Se consideró también el aprovechamiento completo de los viales.

- ✓ El coste de cada ciclo de nivolumab más cabozantinib por paciente es de 6.163 € (utilizando el precio notificado). El coste incremental con respecto a sunitinib considerando un año de tratamiento es de 55.278 €.

Según los datos de eficacia en SLP del ensayo y el coste incremental del tratamiento, se ha obtenido un coste eficacia-incremental (CEI) de 80.113 € por cada año de supervivencia libre de progresión ganado. En el caso de pembrolizumab más axitinib (combinación no financiada), por cada año de SLP ganado, supondría un CEI estimado de 120.612 €. Y comparando el nivolumab más ipilimumab, por cada año de SLP ganado, supondría un CEI estimado de 62.967 €.

Para calcular el coste eficacia-incremental sería más adecuado usar la SG. Sin embargo, no se dispone de datos maduros de esta variable en todos los estudios.

- ✓ Se estima que, en un año, un hospital con una población de referencia de 500.000 habitantes podría tratar en primera línea a 27 pacientes con CCR metastásico con la combinación de nivolumab y cabozantinib, lo que supondría un impacto económico anual de 1.492.506 €.

El análisis económico está sometido a la incertidumbre de que las reducciones de precio que se han usado no sean las que realmente se apliquen.

Existen alternativas de utilidad terapéutica similar a la terapia a nivolumab más cabozantinib, por lo que supondría beneficiar la competencia y contribuir a la reducción de costes, de forma que compense los posibles inconvenientes de la incorporación de un nuevo fármaco. Este es el caso nivolumab –Ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio-alto.

No se puede calcular el precio para ajustarnos al umbral de coste-utilidad debido a que no se dispone de datos suficientemente maduros en SG para calcular los AVAC.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de OPDIVO® (nivolumab) en combinación con cabozantinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

9.2 Decisión

9.2.1 CONCLUSIONES

Según la evidencia disponible, la combinación nivolumab – cabozantinib podría ser una opción en pacientes con CCR avanzado o metastásico, con componente de células claras sin tratamiento

sistémico previo, Karnofsky ≥ 70 (\approx ECOG 0-1), sin metástasis activas del SNC. En la comparación indirecta elaborada en este mismo informe (método Bucher, calculadora Wells 2009) con nivolumab-ipilimumab, el beneficio de nivolumab-cabozantinib en eficacia y seguridad es similar en pacientes con riesgo intermedio-alto.

En comparación a las otras combinaciones con las que comparte indicación (nivolumab-ipilimumab y pembrolizumab-axitinib), aunque no se cumplen de forma estricta los criterios ATE, no se dispone de evidencia objetiva de que existan diferencias clínicamente relevantes entre ellos.

Existe incertidumbre en relación al beneficio de nivolumab-cabozantinib o nivolumab-ipilimumab en ≥ 65 años, dada la incertidumbre observada en estos pacientes, y su elevada toxicidad. Por tanto, se recomienda valorar el estado del paciente de forma individualizada.

Existe incertidumbre sobre el beneficio de estas terapias en pacientes de bajo riesgo.

Teniendo en cuenta que el tiempo de aparición de la respuesta para nivolumab-cabozantinib es de 3 meses, sería adecuada la realización de un TAC de respuesta transcurridos 3 meses desde el inicio de tratamiento y luego llevar a cabo un control cada 2-3 meses.

A fecha de revisión y publicación del presente informe, existe resolución de no financiación en el Sistema Nacional de Salud de la combinación nivolumab + cabozantinib en la indicación evaluada:

No se incluye en la prestación farmacéutica del SNS la indicación de cabozantinib: en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Por tanto, la decisión de los autores es la de clasificar la combinación de nivolumab + cabozantinib en esta indicación como C-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT (indicación no financiada)

9.3 Plan de seguimiento

No procede

9.4 Necesidades de investigación

Datos actualizados del estudio pivotal aportarían análisis más maduros de supervivencia global que puedan condicionar una revisión del posicionamiento, por lo que habría que reevaluar el posicionamiento.

Serían necesarios estudios que evalúen la eficacia y seguridad comparando estas entre sí (nivolumab-ipilimumab, nivolumab-cabozantinib y pembrolizumab-axitinib).

Actualmente no existe ningún metaanálisis en red, ni comparación indirecta ajustada que incluya la combinación nivolumab-cabozantinib, lo que aportaría mayor evidencia a la elección de uno u otro posicionamiento. Además, es necesario un análisis económico coste-utilidad cuando obtengamos datos suficientemente maduros en SG para calcular los AVAC.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Aroca V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
2. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2017. ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>.
3. Cáncer renal - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2019 [citado 3 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal>
4. Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, de-Velasco G, Beato C, Chirivella I, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). Clin Transl Oncol. 1 de febrero de 2020;22(2):256-69.
5. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 3 de marzo de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma>
6. Global Cancer Observatory. [Internet]. [citado 3 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>
7. Global Cancer Observatory. Kidney. [Internet]. [citado 3 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>
8. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The international Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with firstline targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16(3):293-300.
9. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27(34):5794-9.

10. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 1 de diciembre de 2009;27(34):5794-9.
11. Overview of the treatment of renal cell carcinoma - UpToDate [Internet]. [citado 4 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma>
12. 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.* 2019;30(5):706-20.
13. Powles, T., Albiges, L., Bex, A., et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, S0923-7534(21)04493-8.
14. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma- UpToDate [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renalcarcinoma>
15. FICHA TECNICA OPDIVO 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html
16. FICHA TECNICA CABOMETYX 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136002/FT_1161136002.html
17. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
18. FICHA TECNICA INLYTA 1 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12777002/FT_12777002.html
19. FICHA TECNICA SUTENT 50 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 2 de octubre de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347003/FT_06347003.html
20. FICHA TECNICA VOTRIENT 400 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10628004/FT_10628004.html
21. FICHA TECNICA FOTIVDA 1340 MICROGRAMOS CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171215002/FT_1171215002.html
22. FICHA TECNICA YERVOY 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
23. FICHA TECNICA BAVENCIO 20 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA

PERFUSION [Internet]. [citado 6 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171214001/FT_1171214001.html

24. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 8 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. [citado 24 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf

26. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 4 de marzo de 2021;384(9):829-41.

27. Pawelec G. (2017). Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*, 18(4), 717–721. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9682-z>

28. Escala de magnitud de beneficio clínico de la ESMO | Formularios de evaluación [Internet]. [citado 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1>

29. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. *Med Clin (Barc).* 22 de julio de 2014;143(2):85-90.

30. Bradley Alexander McGregor, Daniel M. Geynisman, Mauricio Burotto, et al. Efficacy outcomes of nivolumab + cabozantinib versus pembrolizumab + axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Matching-adjusted indirect comparison (MAIC). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4578-4578

31. C.G. Porta, R. Motzer, F. Ejzykowicz, et al. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of health-related quality of life (HRQoL) of nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs pembrolizumab plus axitinib (P+A) in previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S678-S724.

32. Riaz IB, He H, Ryu AJ, Siddiqi R, Naqvi SAA, Yao Y, Husnain M, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 3 de abril de 2021: S0302-2838(21)00214-1.

33. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 21 de marzo de 2019;380(12):1116-27.

34. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 de abril de 2018;378(14):1277-90.

35. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2017;35(6):591-7.

36. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 22 de agosto de 2013;369(8):722-31.
37. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 12 de julio de 2020;8(2):891.
38. NCCN Guidelines Version 3.2021 Kidney Cancer. 2021. [Internet]. [citado 22 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
39. El cáncer en cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 22 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
40. INEbase / Demografía y población /Cifras de población y Censos demográficos /Cifras de población / Últimos datos [Internet]. [citado 22 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm>

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

-Nombre y apellidos: Alejandro Ferrer Machín

-Institución en la que trabaja: Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

-Institución que le vincula al informe. (contestar sólo si es diferente a la anterior): -

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

-Nombre y apellidos: Alba Salguero Olid

-Institución en la que trabaja: Hospital Universitario Punta de Europa

-Institución que le vincula al informe (contestar sólo si es diferente a la anterior): -

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

ANEXO I

ANEXO I. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI, pero hay mejores	Según las guías actuales de práctica clínica, sunitinib es una terapia alternativa como primera línea en el tratamiento de pacientes con CCR de riesgo bajo, intermedio o alto. Sin embargo, recientemente se han aprobado nuevos fármacos que pueden competir con esta alternativa: - Pacientes de bajo riesgo: pembrolizumab-axitinib - Pacientes de riesgo intermedio-alto: pembrolizumab-axitinib, nivolumab- ipilimumab. El tiempo de tratamiento en ambos grupos es el adecuado. Todo el tratamiento del ensayo continuó hasta la progresión de la enfermedad o los efectos tóxicos inaceptables, con una duración máxima de 2 años del tratamiento con inmunoterapia (nivolumab). La dosis y la pauta utilizada en el grupo control son las habituales para sunitinib en CCRm: 50mg/24h durante 4 semanas y dos semanas de descanso. La pauta y la dosis del grupo experimental es 240 mg de nivolumab en perfusión intravenosa cada 2 semanas combinado con cabozantinib 40 mg cada 24h, como recoge la ficha técnica aprobada por la EMA.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Se puede considerar que la diferencia obtenida en la SLP es relevante para la práctica clínica habitual, sin olvidarnos que es una variable intermedia. Los resultados obtenidos en la SG son también importantes, aunque todavía inmaduros.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal que se ha medido en el ensayo es SLP, una variable intermedia habitual en la práctica clínica. Sería mejor que se hubiese elegido como variable principal la SG, que en este caso es una variable secundaria. Otras variables secundarias medidas son la tasa de respuesta objetiva, mejor respuesta objetiva, duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta y la seguridad. Destacar que se midió la calidad de vida como variable exploratoria cuando debería haber sido una variable secundaria ya que es clínicamente relevante para el paciente. El tiempo de seguimiento es adecuado para evaluar la variable principal (SLP) pero los datos son inmaduros para sacar conclusiones en cuanto a la SG.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los criterios de inclusión considerados en el ensayo clínico definen bien a los pacientes que nos encontramos en la práctica clínica real. Sin embargo hay que tener en cuenta que solo se incluyeron pacientes con el subtipo de carcinoma de células claras (representa el 80% de todos los subtipos).
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	El seguimiento y los cuidados asistenciales especificados en el estudio son similares a los que se llevan a cabo en la práctica diaria. Sin embargo, en el protocolo indica que se realizará una prueba de imagen cada 6 semanas durante las primeras 60 semanas, seguidas de cada 12 semanas hasta la progresión o la interrupción del tratamiento o la muerte. Se antoja un poco difícil que un hospital pueda realizar una prueba de imagen cada 6 semanas con la presión asistencial a la que está sometido.

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

AUTOR: Alejandro Ferrer Machín

TUTOR: Alba Salguero Olid

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Carlos Polanco Sánchez (Bristol Myers Squibb)	La evidencia clínica necesita actualización.	Procedemos a actualizar las recomendaciones de tratamiento con la última actualización de las guías de la ESMO. Nivolumab + ipilimumab es una opción de tratamiento para pacientes que progresan después de haber recibido una 1L con inmunoterapia, si no han tenido una exposición previa a ipilimumab (Fuente: UpToDate®). La inmunosenescencia está suficientemente probada en la literatura científica [Fuente: Pawelec G. Immunosenescence and cancer. Biogerontology. 2017;18(4):717-21]. Se añadirán las comparaciones indirectas ajustadas recientemente publicadas en el apartado 5.3.b. Comparaciones indirectas publicadas.
Carlos Polanco Sánchez (Bristol Myers Squibb)	La información regulatoria necesita ser actualizada o completada.	Procedemos a completar/actualizar la información incompleta, así como a modificar el estado de financiación de cabozantinib para el tratamiento del CCR avanzado en 1L.
Carlos Polanco Sánchez (Bristol Myers Squibb)	Determinada información de la evaluación económica es errónea.	Procedemos a modificar la información errónea en cuanto a los costes de los medicamentos. En cuanto al análisis de sensibilidad aplicando hipotéticos descuentos, se eliminará el descuento aplicado a cada uno de los fármacos, pero se mantendrá el análisis realizado al considerar la reducción de precios por las posibles ofertas de los medicamentos.
Gonzalo Nocea Pulfer (Merck Sharp & Dohme)	Alegación 1	Procedemos a eliminar cabozantinib del posicionamiento debido a la resolución de no financiación para pacientes con CCR avanzado en 1L.
Gonzalo Nocea Pulfer (Merck Sharp & Dohme)	Alegación 2	Procedemos a incluir la nueva posología de pembrolizumab según la última actualización de FT.
Salvador García Belda (Novartis Oncología)	Posible error de cálculo	Procedemos a subsanar el error de cálculo sobre el precio de pazopanib, así como los demás cálculos derivados.
Salvador García Belda (Novartis Oncología)	Alegación 1	El cálculo se ha realizado con la duración de un año completo de tratamiento (12 meses), no hasta SLP según el estudio pivotal (8,4 meses), por lo que se considera correcto el cálculo.
Salvador García Belda (Novartis Oncología)	Alegación 2	En cuanto al análisis de sensibilidad aplicando hipotéticos descuentos, se eliminará el descuento aplicado a cada uno de los fármacos, pero se mantendrá el análisis realizado al considerar la reducción de precios por las posibles ofertas de los medicamentos.
Salvador García Belda (Novartis Oncología)	Alegación 3	Se considera correcto, ya que en este apartado se describe el perfil de toxicidad descrito en FT. El grado de toxicidad así como la proporción de pacientes que presentaron cada uno de los efectos adversos de la combinación estudiada, según el estudio pivotal, se describe más adelante, en el apartado 6. Evaluación de la seguridad.

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.