



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en carcinoma de células renales

IPT, 15/2017. V2<sup>†</sup>

Fecha de publicación: 8 de junio de 2017<sup>‡</sup>

Fecha de corrección de erratas: 22 de junio de 2017 (ver al final)

El cáncer de células renales (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) (CCR) es el tumor maligno más frecuente del riñón y representa aproximadamente el 2-5% de todas las neoplasias malignas en el adulto (1-4).

Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y es más frecuente en afroamericanos que en raza caucásica. La mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 50 años de edad, pero se puede presentar a cualquier edad. Las tasas de CCR más elevadas se han observado en el este de Asia, América del Norte, Europa y las más bajas en África (5). En España unos 6.500 nuevos casos de esta enfermedad fueron diagnosticados en 2012 (4).

El cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5% de los casos).

No se han determinado las causas exactas de esta enfermedad, sin embargo, el hábito tabáquico (dobra el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a ciertos productos químicos (cadmio, asbestos, petróleo), la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica (30% de estos pacientes desarrollarán un cáncer renal) y el uso indiscriminado de analgésicos (aspirina y fenacetina, en este caso más implicados en el desarrollo de cáncer de vías urinarias), se asocian con un incremento en la incidencia (número de nuevos casos por año) de esta enfermedad (4, 6).

El carcinoma de células renales representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales. Se han descrito diferentes variantes histológicas que se corresponden con bases citogenéticas y comportamiento clínico específico, que incluyen el carcinoma renal de células claras [ccCCR] (80%), los tumores papilares (15%), los tumores cromóforos (5%) y otros como los tumores de los tubos colectores y aquellos con traslocación (4).

Aproximadamente un 30% de los pacientes se presentarán como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución.

El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores:

- El estadio de la enfermedad: a medida que avanza el estadio (de I a IV), menores son las posibilidades de curación.
- La edad del paciente y su estado general de salud.

<sup>†</sup> En esta nueva versión se han actualizado las consideraciones finales del GCPT.

<sup>‡</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de diciembre de 2016

En la enfermedad avanzada o metastásica los niveles de hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) y calcio en sangre, conjuntamente con el estado general y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, son factores que clasifican a los pacientes en tres grupos de riesgo pronóstico [buen pronóstico; pronóstico intermedio; mal pronóstico] (4).

Los resultados terapéuticos en CCR avanzado han sido históricamente pobres considerándose un tumor quimiorresistente con escasas opciones de tratamiento. Hasta 2005 el único tratamiento para CCR avanzado eran las citoquinas IL-2 e IFN $\alpha$ . Sin embargo, los avances recientes en la biología molecular del CCR han conducido al desarrollo terapéutico notable.

La angiogénesis mediada por el factor de transcripción HIF-alfa provoca una hiperexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que estimulan la neoangiogénesis lo que se ha identificado como un proceso crítico en el CCR y los elementos implicados en la misma como dianas terapéuticas válidas (6). Así, anticuerpos monoclonales frente al VEGF (bevacizumab), inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR] (sunitinib, pazopanib, sorafenib y axitinib) y los inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus) se han posicionado como opciones de tratamiento válidas en primera y posteriores líneas de tratamiento. Tras progresión a una primera línea con VEGF son consideradas como estándares de tratamiento everolimus o axitinib, si bien en este contexto además de nivolumab han sido autorizados recientemente como posibles opciones de tratamiento cabozantinib y lenvatinib.

## NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado después de tratamiento previo, en adultos.

También está indicado para el tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) y para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa basada en platino en pacientes adultos.

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ ml para solución para perfusión.

La dosis recomendada es de 3 mg/ kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

## Farmacología (7)

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, 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.

## Eficacia (7, 8)

La seguridad y eficacia de nivolumab para el tratamiento del CCR avanzado con componente de células claras se evaluó en un ensayo de fase III, aleatorizado, y abierto (CA209025) multicéntrico controlado con comparador activo (everolimus). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de 1 o 2 regímenes de tratamiento antiangiogénico y no más de 3 tratamientos sistémicos previos. Los pacientes tenían que tener una puntuación de  $\geq 70\%$  del *Karnofsky Performance Score* (KPS). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del estudio pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales, tratados previamente con un inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés, *mammalian Target of Rapamycin*), cualquier enfermedad autoinmune activa, o condición médica que requiriera tratamiento sistémico de inmunosupresión.

Entre octubre de 2012 y marzo de 2014 se aleatorizaron en una proporción 1:1, un total de 821 pacientes para recibir nivolumab (n=410) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos a una dosis de 3 mg/ kg cada 2 semanas, o everolimus (n=411) 10 mg al día, administrado por vía oral. Para nivolumab no se permitieron reducciones de dosis. Sí se permitieron para everolimus. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 8 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 8 semanas durante el primer año, y después cada 12 semanas hasta alcanzar progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. Las evaluaciones del tumor se continuaron después de la suspensión de tratamiento en pacientes que lo habían discontinuado por razones que no fueran progresión.

Se estratificó por grupo de riesgo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (favorable vs intermedio vs alto); número de regímenes de terapia antiangiogénica anteriores (1 vs 2) y en función de la región (EE.UU. / Canadá vs Europa Occidental vs el resto).

El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias evaluadas por el investigador fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y supervivencia libre de progresión (SLP). También se estudió la expresión de PD-L1 en células tumorales como biomarcador predictivo de SG.

Las características basales fueron similares para ambos grupos. La mediana de edad fue 62 años (rango: 18-88) con 40%  $\geq 65$  años y 9%  $\geq 75$  años. La mayoría de los pacientes eran varones (75%) y de raza blanca (88%), estaban representados todos los grupos de riesgo del MSKCC (los pacientes pertenecían a grupos de bueno, intermedio y pobre pronóstico en un 35%, 49% y 15% respectivamente), y el 34% y 66% de los pacientes tenían puntuación del estado funcional basal de Karnofsky (KPS) de 70% a 80% y de 90% a 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (72%) fueron tratados después de un régimen de tratamiento antiangiogénico. La mediana de duración de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 2,6 años en ambos grupos. La mediana de duración de tratamiento fue de 5,5 meses (rango: 0-29,6+ meses) en pacientes tratados con nivolumab y fue de 3,7 meses (rango: 6 días-25,7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

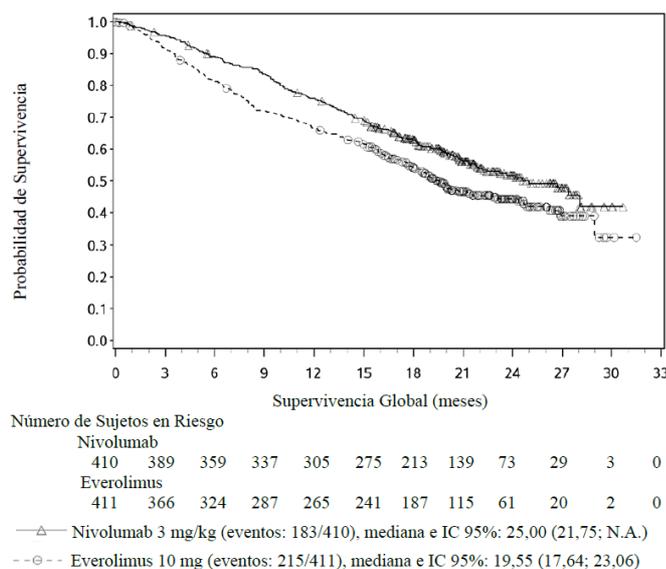
El tratamiento con Nivolumab se continuó después de la progresión en un 44% de los pacientes y en el caso de everolimus el tratamiento tras progresión se continuó para el 46% de los pacientes.

Los resultados del estudio se basan en un análisis intermedio predefinido. Se realizó cuando se había informado de al menos 398

(70%) de los 569 eventos necesarios para el análisis final (julio 2015). El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar.

Nivolumab demostró una SG superior en comparación con everolimus HR 0,73 (IC del 98,52%: 0,57-0,93). La mediana de SG fue de 25 meses en el grupo de nivolumab y de 19,55 meses en el grupo de everolimus. Las tasas de SG a los 6 meses fueron 89,2% (IC 95%: 85,7; 91,8) vs 81,2% (IC 95%: 77,0; 84,7), respectivamente y a los 12 meses 76,0% (IC 95%: 71,5; 79,9) vs 66,7% (IC95%: 61,8; 71,0), respectivamente. El perfil de las curvas de Kaplan-Meier mostró una clara separación (figura 1).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209025)



Los datos de la SLP no son estadísticamente significativos [HR: 0,88 (IC del 95%: 0,75 – 1,03)]. La mediana de SLP fue de 4,60 meses en el grupo nivolumab y 4,44 meses en el grupo de everolimus. La tasa de SLP a los 6 meses fue del 39% en ambos grupos de tratamiento y de la tasa de SLP de 12 meses fue del 23% en el grupo nivolumab y el 19% en el grupo de everolimus. Las curvas Kaplan-Meier se superponen hasta los 6 meses y luego se separan, favoreciendo al grupo de nivolumab.

La TRO evaluada por el investigador utilizando RECIST v1.1, en el grupo de nivolumab fue 103/410 (25,1%) vs 22/411 (5,4%) en el brazo tratado con everolimus; p<0,0001.

La mediana de tiempo hasta la aparición de respuesta objetiva fue de 3,5 meses (rango: 1,4-24,8 meses) tras empezar un tratamiento de nivolumab y de 3,7 meses (rango: 1,5-11,2 meses) en el caso de everolimus. Cuarenta y nueve (47,6%) de los pacientes que respondieron se mantenían en respuesta en el grupo nivolumab y diez (45%) en el grupo everolimus en el momento del análisis del estudio con un rango de duración de entre 0,0 y 27,6+ meses y entre 0 y 22,2 meses para nivolumab y everolimus, respectivamente.

Entre los pacientes cuya mejor respuesta fue la estabilización de la enfermedad (34% de los tratados con nivolumab y 52% de los tratados con everolimus), la mediana de duración de la respuesta fue 5,6 meses y 7,30 meses respectivamente.

El 67% de los pacientes del brazo tratado con nivolumab y el 69% de los que recibieron everolimus recibieron terapias subsiguientes a las del estudio. Entre las terapias sistémicas recibidas, las más habituales fueron axitinib (24%) y everolimus (25%) en el brazo tratado con nivolumab y axitinib (36%) y pazopanib (15%) en el tratado con everolimus.

El beneficio en SG se acompaña de un aumento del tiempo hasta la aparición de los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida no específica de la enfermedad tal y como se evaluó usando las escalas validadas de la *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) y el EuroQoL (EQ-5D). Síntoma aparentemente significativo de la mejoría (MID=2 puntos de cambio en la puntuación FKSI-DRS;  $p < 0,001$ ) y el tiempo para la mejora [HR= 1,66 (1,33; 2,08),  $p < 0,001$ ] fueron significativamente mejores para pacientes en el brazo de nivolumab. Aunque ambos brazos del estudio recibieron terapia activa, los datos de calidad de vida se deben interpretar en el contexto de un estudio abierto y por tanto se deben tomar con precaución.

La mayor eficacia en la SG de nivolumab frente everolimus parece independiente de la expresión de PD-L1 en el tumor [expresión PD-L1  $\geq 1\%$ ; HR 0,79 (IC95% 0,53-1,17), expresión PD-L1  $< 1\%$ ; HR 0,77 (IC95% 0,60-0,97)].

**Tabla 1. Resultados de eficacia (CA209025)**

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
<b>Supervivencia global</b>		
Eventos	183 (45)	215 (52)
Hazard ratio		0,73
IC 98,52%		(0,57; 0,93)
valor-p		0,0018
Mediana (IC 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Tasa (IC 95%)		
A los 6 meses	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
A los 12 meses	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
<b>Respuesta objetiva</b>	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(IC 95%)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Odds ratio (IC 95%)		5,98 (3,68; 9,72)
valor-p		$< 0,0001$
Respuesta completa (RC)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Respuesta parcial (RP)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Enfermedad estable (EE)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
<b>Mediana de la duración de la respuesta</b>		
Meses (rango)	11,99 (0,0-27,6 <sup>***</sup> )	11,99 (0,0 <sup>***</sup> -22,2 <sup>***</sup> )
<b>Mediana del tiempo hasta respuesta</b>		
Meses (rango)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Eventos	318 (77,6)	322 (78,3)
Hazard ratio		0,88
IC 95%		(0,75; 1,03)
valor-p		0,1135
Mediana (IC 95%)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

\*\*\* indica una observación censurada. NE = no estimable.

## Seguridad (8)

Nivolumab se asocia generalmente a reacciones adversas inmunorrelacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (con corticoides o inmunosupresión) o de la suspensión de nivolumab.

El perfil de seguridad de nivolumab se basa en aproximadamente 1.800 pacientes tratados con nivolumab 3 mg/ kg en diferentes indicaciones (7, 8).

En los datos agrupados de los ensayos de fase 2 y 3 (en melanoma, CPNM, carcinoma renal de células claras) en los que se empleó la dosis de 3mg/ kg en monoterapia (CA209066, CA209037, CA209067, CA209017, CA209057, CA209063 y CA209025), las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron fatiga (34%), erupción cutánea (19%), prurito (14%), diarrea (13%), náusea (13%) y disminución del apetito (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (Grado 1 o 2).

Los datos de seguridad para la indicación de CCR avanzado se basan en el estudio pivotal CA209025 y en los datos del estudio de soporte CA209010.

En el estudio CA209025 la duración mediana del tratamiento fue de 5,5 meses (0 días- 29,6+ meses) para el grupo de nivolumab y de 3,71 meses (6 días-25,7+ meses) para everolimus. Hubo un 9,5% de discontinuaciones más en el grupo de everolimus que en el grupo de nivolumab. El motivo más frecuente de suspensión del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (70,2% y 68,8% en los grupos nivolumab y everolimus, respectivamente). Una proporción menor de pacientes en el brazo de nivolumab suspendió el tratamiento debido a la toxicidad asociada al fármaco (8,6% vs 13,4% en el grupo nivolumab vs grupo de everolimus).

El porcentaje de acontecimientos adversos de cualquier grado fue similar en ambos grupos (97,8% vs 97,2% en el grupo nivolumab y everolimus respectivamente). Los acontecimientos adversos graves de grado 3-4 se registraron en el 36,5% en el grupo nivolumab vs el 29,2% en el grupo de everolimus.

Los acontecimientos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento fueron del 17,7% de los pacientes en el grupo nivolumab y del 20,7% en el grupo de everolimus. Los acontecimientos adversos de grado 3-4 que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron del 11,1% en el grupo nivolumab y el 11,3% de los sujetos en el grupo de everolimus.

La frecuencia global de reacciones adversas de cualquier grado relacionadas con el medicamento fue de 78,6% en el brazo de nivolumab frente a 87,9% en el brazo de everolimus y de grado 3-4 (18,7% vs 36,5%) respectivamente. Las reacciones adversas graves de cualquier grado relacionadas con el medicamento fueron del 11,6% en los pacientes del grupo de nivolumab vs el 13,4% del grupo de everolimus. Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento que obligaron a interrumpir el tratamiento sucedieron en el 7,6% pacientes tratados con nivolumab y en el 13,1% de los pacientes tratados con everolimus.

Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con nivolumab fueron la fatiga (33%), náusea (14%), y diarrea (12,3%). En aquellos pacientes tratados con everolimus las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento fueron la fatiga (33,8%), la estomatitis (29,5%), y la diarrea (21,2%).

A continuación se describen las reacciones adversas más relevantes del estudio CA209025:

### Endocrinos

El 9,6% de los pacientes del grupo de nivolumab presentaron reacciones adversas endocrinas. La mayoría de los eventos tiroideos fueron casos de hipotiroidismo (5,9%). Un 1% de los pacientes presentaron reacciones adversas de grado 3-4 (0,5% con insuficiencia suprarrenal y el 0,2% con cetoacidosis diabética). Uno de los pacientes (0,2%) presentó insuficiencia suprarrenal y hipofisitis que llevaron a la suspensión del tratamiento.

La resolución de las endocrinopatías se produjo en el 35,9% de las pacientes.

### Gastrointestinales

Las reacciones adversas fueron menores en el grupo de nivolumab que el de everolimus 12,6% vs 21,2% respectivamente. El porcentaje de reacciones adversas por diarrea o colitis fue del 12,3% y 1,7% respectivamente, la mayoría de grado 1-2.

La resolución de las reacciones adversas gastrointestinales se produjo en el 86,3% de los pacientes.

### Hepáticos

En el grupo de nivolumab un 11,3% de los pacientes presentaron reacciones adversas hepáticas, el incremento de la ALT, de la

fosfatasa alcalina en sangre y el aumento de la AST fueron las más frecuentes. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1-2, el 2,7% fueron de grado 3-4. Discontinuaron el tratamiento un paciente por presentar hepatitis autoinmune, el 1% debido a un aumento de ALT, y el 0,7% debido al aumento de la AST.

La resolución de las reacciones adversas hepáticas se produjo en el 82,2 % de los pacientes.

#### Pulmonares

En el grupo de nivolumab un 4,4% de los de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares, la mayoría de grado 1-2. El 3,9 % por neumonitis y el 0,5% por enfermedad pulmonar intersticial. Hubo seis pacientes que presentaron neumonitis grado 3-4.

La resolución de las reacciones adversas pulmonares se produjo en el 83,3 % de los pacientes.

#### Renales

Las reacciones adversas son similares en ambos grupos 6,9% vs 8,8% respectivamente.

En el grupo de nivolumab las reacciones adversas de grado 3-4 fueron el aumento de la creatinina en sangre (0,2%), lesión renal aguda (0,7%), y nefritis tubulointersticial (0,2%). Un 0,7% de los pacientes presentaron reacciones adversas graves renales.

Se informó un empeoramiento de la creatinina sérica respecto al valor basal (cualquier grado) en el 42,2% de los sujetos en el grupo de nivolumab y el 44,9% de los sujetos en el grupo de everolimus. Las alteraciones de grado 3-4 en la creatinina sérica se informaron en el 2% de los sujetos en el grupo de nivolumab y el 1,6% de los sujetos en el grupo de everolimus.

La resolución de las reacciones adversas renales se produjo en el 59,3 % de los pacientes.

#### Dérmicos

En el grupo de nivolumab el 24,9 % de los pacientes presentaron reacciones adversas en la piel. Las más frecuentes (>1%) fueron prurito, erupción cutánea, erupción maculopapular y eritema.

No hubo casos de necrólisis epidérmica tóxica. Presentó eritema multiforme un 0,2% y erupción maculopapular un 0,2%.

La mayoría fueron casos de Grado 1 y de Grado 2 y hubo 4 eventos de grados 3 y no se notificaron eventos de Grado 4 o 5.

La resolución de las reacciones adversas dérmicas se produjo en el 75,8% de los pacientes.

#### Hipersensibilidad/ reacciones de infusión

En el grupo de nivolumab las reacciones adversas de hipersensibilidad e infusión se registraron en 21 pacientes (5,2%). Dos pacientes interrumpieron el tratamiento a consecuencia de una reacción anafiláctica y de una reacción relacionada con la perfusión.

Todos los sujetos con reacciones de hipersensibilidad/ infusión presentaron resolución del caso.

#### Otros

Con respecto a la inmunogenicidad, los datos disponibles indican que la presencia de anticuerpos anti-medicamento, en general es baja (7,3%) y no parecen tener un efecto sobre la seguridad de nivolumab.

En CA209025, hubo menos muertes en el grupo nivolumab (44,6%, 181/406) en comparación con el grupo de everolimus (53,7%, 213/397) la mayoría debido a la progresión de la enfermedad. No se registraron muertes atribuidas a la toxicidad de nivolumab.

## DISCUSIÓN

El descubrimiento de la biología subyacente del CCR ha permitido la introducción de nuevos fármacos dirigidos contra la vía del VEGF y la vía de mTOR que se han convertido en el tratamiento estándar de la enfermedad metastásica. Estos nuevos fármacos, han supuesto un cambio en el manejo del CCR avanzado, hasta entonces basado en citoquinas (IL-2 y IFN $\alpha$ ), consiguiéndose una mejora en la tasa de respuesta global y con un perfil de seguridad más favorable (9).

Las guías de práctica clínica, como la de la ESMO o la de la NCCN, recomiendan como tratamiento de primera línea en una mayoría de pacientes los inhibidores de la tirosina quinasa de VEGF o bevacizumab (10, 11). Sin embargo, cuando estos tratamientos fallan, bien sea por progresión de la enfermedad o por intolerancia, hasta el momento el tratamiento de segunda línea incluiría un inhibidor de la tirosina quinasa (axitinib) o bien un inhibidor de mTOR (everolimus).

Sin embargo, y a pesar de los tratamientos de primera y segunda línea, la SG a los cinco años sigue siendo pobre y las respuestas completas y duraderas son raras (9).

Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>), fue autorizado como segunda línea de tratamiento en base a los resultados de un estudio fase III (estudio RECORD-1), doble ciego, aleatorizado, frente a placebo en el que se incluyeron pacientes con CCR metastásico, con componente de células claras, que habían progresado al tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa de los receptores de VEGF (sunitinib, sorafenib o ambos). También se permitió el tratamiento previo con bevacizumab e interferón- $\alpha$ . Los pacientes incluidos presentaban un KPS $\geq$ 70%. En total 416 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con everolimus (n=277) a una dosis de 10 mg/ día o placebo (n=139). Los pacientes se estratificaron según la clasificación del pronóstico del MSKCC (grupos de riesgo favorable-intermedio-bajo) y el tratamiento anticanceroso previo (1 o 2 tratamientos previos con VEGFR-TKI). Los pacientes que recibieron everolimus experimentaron una mejora en la mediana de la SLP (variable principal) de 3 meses frente a aquellos que recibieron placebo (4,9 meses en el grupo de everolimus vs 1,9 meses en el grupo de placebo), HR 0,33 (IC 95% 0,25-0,43), p <0,001. Respecto a la supervivencia global (variable secundaria) no se observaron diferencias estadísticamente significativas [HR 0,87 (IC 95% 0,65-1,17), p=0,177] (12, 13).

La eficacia de axitinib (Inlyta<sup>®</sup>) fue evaluada en un estudio fase III (estudio AXIS), aleatorizado, abierto, comparado con sorafenib, en pacientes con CCR avanzado, con componente de célula claras, y cuya enfermedad había progresado a una terapia previa con sunitinib, bevacizumab con interferón- $\alpha$ , temsirolimus o citoquinas. Se incluyeron en el estudio pacientes con un ECOG 0-1 y una esperanza de vida  $\geq$  12 meses. En total 723 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con axitinib 5 mg dos veces al día (n=361) o sorafenib 400 mg dos veces al día (n=362), estratificado por ECOG (0 vs 1) y el régimen de tratamiento previo (sunitinib, bevacizumab, temsirolimus y citoquinas). La mediana en la SLP, variable principal del estudio, fue de 6,7 meses en el brazo de axitinib y de 4,7 meses en el de sorafenib [HR 0,67 (IC 95% 0,54 – 0,81) p<0,0001], siendo la magnitud del efecto sobre la SLP diferente en los subgrupos según la terapia previa recibida. La TRO, variable secundaria, fue del 19,4% en el brazo de axitinib y del 9,4% en el de sorafenib (p=0,0001). No se observan diferencias estadísticamente significativas en la SG, variable secundaria, entre axitinib y sorafenib [HR=0,97 (0,80-1,17) p=0,374] (14, 15).

Los resultados del estudio principal que ha dado la indicación a nivolumab (CA209025) demostraron la superioridad de este compuesto frente a everolimus en términos de la variable primaria del estudio, SG, para una población con CCR avanzado con componente de células claras que había recibido uno o dos tratamientos antiangiogénicos previos. Un incremento en la SG de 5,45 meses con

respecto a everolimus (mediana de SG de 25 meses para el brazo de nivolumab y 19,55 meses para everolimus), se considera clínicamente relevante teniendo en cuenta la indicación tratada.

En cuanto al análisis de las variables secundarias, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre los dos brazos de tratamiento, lo cual resulta contradictorio con los resultados obtenidos en la variable principal SG. Sin embargo, a partir de los seis meses de tratamiento se observarían diferencias en SLP a favor de nivolumab. Este hecho podría estar relacionado con una respuesta retardada de nivolumab, ya visto en otros estudios previos. Por lo que quizá en estos casos la variable SLP no sería una adecuada variable robrogada de la SG.

La TRO fue superior en el grupo de nivolumab (25,1% vs 5,4%) aunque la mediana de duración de la respuesta fue idéntica en ambos grupos (11,99 meses).

En el análisis por subgrupos los resultados en la SG son consistentes para la mayoría de los subgrupos pre-especificados (sexo, región, raza, número de tratamientos antiangiogénicos previos, hábito tabáquico, tiempo desde el diagnóstico, citoquinas previas, KPS y grupo de riesgo de Heng). El resultado global no parece consistente en el subgrupo de pacientes con mejor estado funcional, caracterizados por un PS (Karnofsky) 90-100% [HR=0,92 (0,70-1,21)]. En estos, nivolumab podría no alcanzar beneficio significativo frente a everolimus, a diferencia de lo sucedido en pacientes con PS<90% [HR=0,55 (0,41-0,74)]. El resultado se repite en la SLP. La consistencia del resultado resulta dudosa entre los subgrupos definidos según la puntuación pronóstica MSKCC (que fue un criterio de estratificación y por lo tanto podría ser un análisis más informativo) para SG. Los pacientes con peor pronóstico [HR=0,47 (0,30-0,73)] presentan un beneficio que podría ser superior en SG a los de pronóstico intermedio [HR=0,76 (0,58-0,99)] o favorable [HR=0,89 (0,59-1,32)]. En estos últimos el beneficio podría no diferenciarse del obtenido con everolimus, algo que se repite en el análisis de SLP. Algo similar ocurre en pacientes mayores de 75 años [HR=1,23 (0,66-2,31)], si bien en ancianos el efecto no se observa a nivel de SLP, sino sólo en SG. Una supuesta menor eficacia en ancianos podría estar relacionada con las conocidas deficiencias en la activación linfocitaria en estos pacientes y se ha observado también con este fármaco en el cáncer de pulmón no microcítico escamoso.

Por otro lado, el reducido número de eventos registrados así como la dudosa plausibilidad biológica en el caso del PS y pronóstico según MSKCC, hacen que estos resultados deban ser tomados con cautela y no sea posible sacar conclusiones al respecto.

La superioridad en la SG de nivolumab ante everolimus fue independiente del nivel de expresión de PD-L1 en el estudio.

No existen comparaciones directas entre nivolumab y axitinib, que sería la otra alternativa terapéutica en este grupo de pacientes, ni tampoco entre everolimus y axitinib. Sin embargo, se dispone de comparaciones indirectas ajustadas ponderadas entre everolimus y axitinib en pacientes previamente tratados con sunitinib que sugieren que ambos fármacos son similares en términos de SLP (16). En esta comparación se analizaron las poblaciones de los estudios RECORD-1 y AXIS, realizando un ajuste en algunas de las variables, como son la escala de riesgo MSKCC, el sexo, y el tiempo en tratamiento previo con sunitinib. Entre las limitaciones de este estudio los autores señalan las diferencias en el cálculo del MSKCC entre ambos estudios, el reducido tamaño de muestra del grupo de everolimus y el efecto que otras variables no ajustadas podría tener en la SLP. Además, aunque no lo indican los autores del estudio, también es una limitación que los estudios (ECA) empleados no tienen un comparador común por lo que no se puede proporcionar una medida del efecto relativa (17).

Con todo ello, nivolumab, en relación a everolimus ha demostrado una mejora en la supervivencia global en el tratamiento del CCR avanzado en segunda línea. A diferencia de lo que se observa con nivolumab en el ensayo pivotal, una comparación indirecta de axitinib sobre everolimus no mostró beneficio. Por tanto, aun con las precauciones inherentes a este tipo de comparaciones, no es posible afirmar que axitinib alcance una eficacia similar a nivolumab.

Sin embargo, parece razonable posicionar también a nivolumab respecto a los dos nuevos fármacos, cabozantinib y lenvatinib.

Cabozantinib (Cabometyx<sup>®</sup>) es un inhibidor múltiple de los receptores de tirosina quinasa, como MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF, RET, el receptor específico de detención del crecimiento GAS6 (AXL), el receptor del factor de células madre (KIT) y la tirosina-quinasa 3 tipo Fms (FLT3). Cabozantinib ha sido estudiado en un ensayo fase III (XL184-308) aleatorizado, abierto frente a everolimus. En el ensayo se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con CCR metastásico con componente de células claras, que habían recibido tratamiento con al menos un inhibidor de tirosina quinasa de VEGFR y con un KPS $\geq$ 70%. Los pacientes podían continuar más allá de la progresión radiográfica a criterio del investigador. En total 658 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con cabozantinib 60 mg al día (n=328) o everolimus 10 mg al día (n=328). Se permitieron reducciones de dosis para cabozantinib y everolimus. La aleatorización se estratificó por el número de tratamientos previos frente VEGFR (1, 2 o más) y el grupo de riesgo del MSKCC. La variable principal de eficacia fue la SLP y como variables secundarias la SG y la TRO. Los resultados en la SLP fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a favor de cabozantinib [HR=0,59 (IC 95% 0,46-0,76); p<0,001] con un mediana de SLP en el brazo de cabozantinib de 7,4 meses y de 3,8 meses en el brazo de everolimus (la SLP se determinó en los primeros 375 pacientes aleatorizados). El análisis de SLP en los 658 pacientes aleatorizados proporcionó un HR= 0,52 (IC 95% 0,43-0,64). La TRO fue del 17% [(IC 95% 13-22)] en el brazo de cabozantinib y del 3% (IC 95% 2-6) en el de everolimus (p<0,001). La mediana de la SG en los pacientes tratados con cabozantinib fue de 21,4 meses (IC 95% 18,7-no estimable) y en el de everolimus de 16,5 meses (IC 95% 14,7-18,8) consiguiendo una mejora en SG de 4,9 meses [HR 0,67 (IC 95% 0,53-0,83); p<0,0003]. Resultados basados en un segundo análisis intermedio no planificado. Con una mediana de seguimiento para la SG y la seguridad de 18,7 meses para cabozantinib y 18,8 meses para everolimus. En relación a la seguridad se redujeron las dosis en el 60 % de los pacientes que recibían cabozantinib y en el 24 % de los pacientes que recibían everolimus (18).

Se ha localizado una publicación que incluye comparaciones indirectas realizadas entre nivolumab y cabozantinib con el método descrito por Bucher y también realizada mediante metanálisis en red con metodología bayesiana con cuatro modelos de distribución. El método de Bucher supone proporcionalidad de los riesgos en cada estudio, una asunción que no se cumple cuando las curvas de supervivencia asociadas con dos tratamientos se cruzan. Los modelos bayesianos permitían estimaciones de SG más refinadas. De los cuatro modelos bayesianos, tres de ellos permitían que el HR se modificara con el tiempo y un modelo contenía un HR fijo (19).

La comparación indirecta mediante el método de Bucher proporcionó para SG un HR de nivolumab vs. cabozantinib de 1,09 IC 95 % (0,77- 1,54). El mejor modelo bayesiano al que se ajustaron los datos indicaba que los pacientes tratados con cabozantinib mostraban menor riesgo de muerte por cualquier causa que nivolumab hasta el quinto mes de tratamiento y a partir de ese momento eran los pacientes tratados con nivolumab los que

mostraban menor riesgo de muerte. Una posible interpretación puede ser que cabozantinib puede ser más beneficioso que nivolumab en términos de SG en pacientes con un pronóstico más pobre (menos de cinco meses) mientras que nivolumab puede ser más beneficioso para pacientes con mejor pronóstico (más allá de cinco meses). Son necesarios estudios directos para evaluar ambos fármacos así como estudios para conocer la secuencia óptima de tratamiento con estos.

Lenvatinib (Kisplyx<sup>®</sup>), es un inhibidor de múltiples receptores de la tirosina quinasa, como por ejemplo VEGFR, RET, FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos), PDGF $\alpha$  (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) y KIT. Lenvatinib en combinación con everolimus, se ha estudiado en un ensayo fase II (E7080-G000-205), aleatorizado, abierto, multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes con CCR avanzado con histología predominante de células claras, que habían progresado a una línea de tratamiento frente al VEGFR y un ECOG de 0-1. Se aleatorizaron un total de 153 sujetos en tres brazos de tratamiento: 51 sujetos recibieron la combinación de lenvatinib (18 mg/ día) y everolimus (5 mg/ día); 52 sujetos recibieron monoterapia con lenvatinib (24 mg/ día) y 50 sujetos fueron asignados al brazo de everolimus en monoterapia (10 mg/ día), todos en ciclos de 28 días. El tratamiento se administraba hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables. Se permitieron reducciones de dosis. La aleatorización se estratificó en función de los niveles basales de hemoglobina y los niveles de calcio sérico corregido. La variable principal del ensayo fue la SLP y las variables secundarias la TRO y la SG. La evaluación de las respuestas objetivas las realizó el personal investigador. La combinación de lenvatinib y everolimus consiguió una mejora en la SLP de 9 meses frente a everolimus considerada clínicamente relevante (mediana de SLP 14,6 meses la combinación y 5,5 meses everolimus), HR=0,40 (IC 95% 0,24-0,68), p=0,0005. La mediana de SLP en el brazo de lenvatinib en monoterapia fue de 7,4 meses, 1,9 meses más que everolimus [HR 0,61 (IC 95% 0,38-0,98); p=0,0479]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con lenvatinib y everolimus frente a lenvatinib. La TRO fue del 43,1% para la combinación y del 6% para everolimus, diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante [RR=7,2 (IC 95% 2,3-22,5); p<0,001]. También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre lenvatinib (26,9%) y everolimus [RR=4,5 (IC 95% 1,4-14,7); p=0,0067]. En cuanto a la SG, no se alcanzó la significación estadística entre la combinación de everolimus y lenvatinib frente a everolimus (mediana SG 25,5 meses y 17,5 respectivamente) [HR=0,55 (IC 95% 0,30-1,01); p=0,0623] (datos de corte primarios). En el análisis de SG *post hoc* actualizado se observó diferencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con lenvatinib y everolimus frente a pacientes tratados con everolimus (mediana SG 25,5 meses y 15,45 respectivamente) [HR=0,51 (IC 95% 0,30-0,88); p=0,024]. Sin embargo, en un segundo análisis posterior las mejoras en la SG con la combinación comparado con everolimus no fueron estadísticamente significativas [HR 0,59 (IC 95% 0,36-0,96); p=0,065] (20).

Si bien la TRO de la combinación de lenvatinib y everolimus es aproximadamente el doble que la observada con nivolumab y cabozantinib, la combinación no ha demostrado diferencias en SG respecto a everolimus, diferencias sí observadas con las otras dos opciones de tratamiento. La proporción global de pacientes que experimentaron eventos adversos fue superior en el grupo combinación que en los grupos individuales de fármacos.

Debe tenerse presente también que los datos obtenidos con nivolumab y cabozantinib son más robustos que los obtenidos con la combinación de lenvatinib y everolimus.

Por otro lado, la tolerabilidad y el perfil de seguridad de nivolumab se presentan favorables. En el estudio CA209025 la

frecuencia y gravedad de los eventos adversos fue menor en el brazo de nivolumab que los observados con everolimus. Destacan las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, aunque estas, en la mayoría de los casos se resolvieron al cabo de un tiempo.

Debe tenerse en cuenta que cabozantinib presenta un perfil de seguridad distinto a nivolumab pero también aceptable y que lenvatinib se administra en combinación, por lo que desde un punto de vista de seguridad el uso de las monoterapias sería más recomendable.

En el estudio pivotal de nivolumab se incluyeron pacientes previamente tratados con terapia antiangiogénica. Hay datos muy limitados sobre el empleo de nivolumab en pacientes sin este tipo de terapia previa por lo que no se pueden emitir conclusiones definitivas al respecto. Aunque el mecanismo de acción de nivolumab es diferente de las terapias anti-VEGF y mTOR y quizá será probable extrapolar la justificación de que nivolumab podría ser eficaz tras otro tratamiento distinto de terapia antiangiogénica.

No se conoce el efecto sobre la SG por el hecho de emplear una terapia antes que la otra (nivolumab y cabozantinib).

## CONCLUSIÓN

Nivolumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del CCR avanzado en pacientes previamente tratados, mejorando la supervivencia global frente a everolimus en pacientes que ya habían progresado a terapia antiangiogénica previa. Ha demostrado una ganancia clínicamente relevante en supervivencia global en relación a everolimus, mediana de SG 25 vs 19,6 meses; HR 0,73 (IC del 98,52%: 0,57-0,93). La tolerabilidad y el perfil de seguridad de nivolumab se presentan favorables.

Nivolumab no se ha evaluado en pacientes con metástasis cerebrales.

El uso de nivolumab se puede considerar como una alternativa a cabozantinib en la misma línea de tratamiento, siendo ambos opciones preferentes frente a everolimus o axitinib. Actualmente no están claramente definidas las situaciones en las que sería preferente usar nivolumab o cabozantinib.

El peor perfil seguridad y la inmadurez de los datos de eficacia de lenvatinib en combinación con everolimus (datos menos robustos) deberán ser tenidos en cuenta a la hora de considerar esta combinación como opción de tratamiento en pacientes candidatos a recibir nivolumab o cabozantinib.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Una vez evaluada la relación de costes/ eficacia incremental de nivolumab frente a las alternativas actuales para en CCR avanzado everolimus y axitinib, no se considera necesario modificar el posicionamiento de IPT.*

*La elección entre nivolumab y su alternativa (cabozantinib), se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

*El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente presente progresión radiológica confirmada, clínica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.*

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadalam D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63: 1-30. Doi: 10.3322/caac.21166. Epub 22013 Jan 21117.
2. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2011; 25: 651-665. Doi:610.1016/j.hoc.2011.1004.1002.
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176:2353-2358.

4. González del Alba Baamonde A. Cáncer Renal. Sociedad Española de Oncología Médica. Información disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/informacion-sobre-el-cancer/genitourinario/renal> (acceso 14 de julio de 2016).
5. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Información disponible en: [http://globocan.iarc.fr/old/bar\\_sex\\_site\\_prev.asp?selection=10210&title=Kidney&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=10210&title=Kidney&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0). (acceso 14 de julio de 2016).
6. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, *et al.* Guía Clínica sobre el carcinoma renal. European Association of Urology. 2010. Información disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/02-GUIA-CLINICA-SOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>. (acceso 14 de julio de 2016).
7. Ficha técnica de Opdivo<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003985/WC500189765.pdf). (acceso 14 de julio de 2016)
8. European Public Assessment Report de Opdivo<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/003985/WC500205974.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/003985/WC500205974.pdf). (acceso 14 de julio de 2016).
9. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new Horizons. *Br J Cancer*. 2016;115:505-16.
10. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V *et al.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27 Suppl 5: v58-68.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Versión 1.2017. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf) [Acceso octubre de 2016].
12. Ficha técnica Afinitor<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/001038/WC500022814.pdf) [Acceso agosto de 2016].
13. European Public Assessment Report de Afinitor<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/001038/WC500022817.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/001038/WC500022817.pdf) [Acceso agosto 2016].
14. Ficha técnica de Inlyta<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002406/WC500132188.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/002406/WC500132188.pdf) [Acceso agosto 2016].
15. European Public Assessment Report de Inlyta<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/002406/WC500132190.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/002406/WC500132190.pdf) [Acceso agosto 2016]
16. Sherman S, Amzal B, Calvo E, Wang X, Park J, Liu Z *et al.* [Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed](#). *Clin Ther*. 2015; 37(11):2552-9.
17. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS *et al.* [Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research](#). *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
18. European Public Assessment Report de Cabometyx<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/004163/WC500214070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004163/WC500214070.pdf)
19. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. *PloS ONE*. 2016; 11(6): e0155389.
20. European Public Assessment Report de Kispilix<sup>®</sup>. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/004224/WC500216286.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004224/WC500216286.pdf)



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servicio Galego de Saúde**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

### **Fe de erratas**

Con fecha 22 de junio de 2017, se ha corregido la siguiente errata:

En las consideraciones finales del GCPT, donde decía:

*La elección entre cabozantinib y su alternativa (nivolumab), se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

Debe decir:

*La elección entre nivolumab y su alternativa (cabozantinib), se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*