

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de avelumab (Bavencio®) en combinación con axitinib (Inlyta®) en carcinoma de células renales avanzado en primera línea

IPT, 8/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

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 el séptimo cáncer más común en hombres y el noveno en mujeres, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres (2:1) y más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana. La incidencia aumenta con la edad, con un pico de incidencia a los 65 años (5) y la mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 50 años de edad (6). Las tasas de CCR más elevadas se han observado en el Este de Asia, América del Norte y Europa, y las más bajas, en África (6). En España, fueron diagnosticados 6.878 nuevos casos en 2017 (4) y para el año 2019 se estimó un total de 7.331 casos nuevos de CCR (5).

El CCR 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. Estas 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).

La mayor parte de los pacientes se diagnostican en fase localizada de la enfermedad (65%), el 16% con diseminación regional y un 16% con metástasis a distancia (1). Sin embargo, aproximadamente un 25% se diagnosticarán de novo en fase avanzada, debido a la aparición tardía de síntomas y a la poca especificidad de los mismos. No existen marcadores que ayuden en la detección precoz de este tumor y su diagnóstico se basa, exclusivamente, en pruebas radiológicas (de hecho, un 50% de los nuevos diagnósticos se realizan de forma incidental) (7)

El CCR se presenta habitualmente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5% de los casos, siendo la alteración genética más común la enfermedad de von Hippel-Lindau). Aunque la etiología no está claramente dilucidada, se consideran factores de riesgo establecidos el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica (30% de estos pacientes desarrollan un cáncer renal), la ingesta prolongada de analgésicos, exposición a determinados agentes tóxicos (como cadmio, asbestos y derivados del petróleo), anemia falciforme y litiasis renal entre otros (4, 8). El CCR parece ser más frecuente en pacientes con insuficiencia renal terminal o

enfermedad renal quística adquirida, en pacientes en diálisis, que han recibido un trasplante renal o con síndrome de esclerosis tuberosa.

Aproximadamente un 25% de los pacientes presentan enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico, y un tercio de los restantes desarrollará metástasis a lo largo de su evolución. Hasta el 30% de los pacientes recaen después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad inicialmente localizada (9). En el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con enfermedad localizada es aproximadamente del 85%, en comparación con aproximadamente el 12% en aquellos con enfermedad metastásica (4, 9). El pronóstico y las opciones de tratamiento están determinados por el estadio de la enfermedad, la edad y el estado funcional del paciente.

Los pacientes con CCR avanzado (CCRa) se clasifican en tres grupos de riesgo pronóstico: favorable, intermedio y mal pronóstico o de alto riesgo, en función de la presencia o no de factores clínicos y de laboratorios validados por el modelo pronóstico desarrollado por el *International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) (10) y por el modelo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (11). Aproximadamente, el 75% de los pacientes con CCRa tienen un riesgo intermedio o alto (5) al momento del diagnóstico. La supervivencia global a los dos años es del 75% en el grupo de pacientes con pronóstico favorable y hasta del 7% en los pacientes con mal pronóstico por lo que optimizar el tratamiento de estos pacientes es uno de los objetivos primordiales.

Actualmente, el tratamiento establecido para el CCRa incluye nefrectomía citorrreductora en casos seleccionados, resección de metástasis (en enfermedad oligometastásica) y/o terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en la administración de terapia antiangiogénica o inmunoterapia. La quimioterapia se usa ocasionalmente, en ciertos tipos de tumores. El CCRa es altamente resistente a la quimioterapia convencional, la radioterapia y la terapia hormonal (12). A pesar de los avances terapéuticos en el CCR, las tasas de respuesta se mantienen bajas (13) y los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos ponen de manifiesto que los acontecimientos adversos son comunes con este tipo de tratamientos (14) por lo que la toxicidad limita su eficacia (15).

La angiogénesis mediada por el factor de transcripción HIF-alfa (factor inducible por hipoxia) provoca una hiperexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el 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 resultan ser dianas terapéuticas válidas (8). Así, las opciones terapéuticas actuales en pacientes con CCRa en primera línea son los anticuerpos monoclonales frente al VEGF (bevacizumab, usado en combinación con INF- α), inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR] (sunitinib, pazopanib y tivozanib, cabozantinib en pacientes con riesgo intermedio o alto y sorafenib si el interferón alfa (INF- α) o la interleukina-2 (IL-2) son inapropiados), inhibidores de mTOR (temsirolimus en pacientes con CCR con enfermedad de alto riesgo), y la inmunoterapia. Entre las opciones hay pembrolizumab (anti-PD-L1) en combinación con axitinib, avelumab (anti-PD-L1) en combinación con axitinib y la combinación de nivolumab (anti-PD-1) con ipilimumab (anti-CTLA-4) en pacientes con riesgo intermedio/alto.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (16).

AVELUMAB (BAVENCIO®)

Avelumab en combinación con axitinib ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 9 de junio de 2020.

células renales avanzado. Esta es la indicación objeto de este informe (17).

Avelumab en monoterapia está autorizado con una «aprobación condicional» para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico (18). Axitinib en monoterapia está autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CCRa tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas (19).

La dosis recomendada de avelumab en combinación con axitinib es de 800 mg, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas y la dosis recomendada de axitinib es de 5 mg, administrados por vía oral dos veces al día (cada 12 horas), con o sin alimentos. El tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes tienen que recibir premedicación con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. Si la cuarta perfusión se completa sin reacciones asociadas a una perfusión, en las dosis subsiguientes la premedicación se administrará a criterio médico.

No se recomienda incrementar ni reducir la dosis de avelumab. Puede ser necesario retrasar o suspender las dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales.

Farmacología

Avelumab es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 (inmunoglobulina G1) dirigido contra el ligando de muerte programada 1 (PD-L1), que se expresa por las células tumorales, así como por varios tipos de células inmunes. Avelumab se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7.1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8+ citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T (18).

Axitinib es un inhibidor de la tirosin quinasa selectivo de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3). Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado que inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF (19).

Eficacia (17, 18, 20)

La evaluación de la eficacia y seguridad de la combinación de avelumab y axitinib en el tratamiento del CCRa se basa principalmente en 4 estudios: a) estudio pivotal de fase III B9991003 (JAVELIN Renal 101), abierto, aleatorizado, de avelumab en combinación con axitinib frente a sunitinib en monoterapia en el tratamiento de primera línea del CCRa; b) ensayo clínico de fase Ib B9991002, abierto, de búsqueda de dosis y evaluación de la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia (PK-PD) de avelumab en combinación con axitinib en CCRa sin tratamiento previo, y c) dos estudios que evalúan la contribución de cada fármaco de la combinación en monoterapia, el estudio EMR100070-001 (avelumab en monoterapia en pacientes con CCRa no tratado previamente, actualmente en curso) y el estudio A4061051 (axitinib en monoterapia frente a sorafenib en pacientes con CCR metastásico que no han recibido tratamiento previo).

Estudio B9991003 (JAVELIN Renal 101)

Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes con CCR avanzado (irresecable) o metastásico, con un componente de células claras independientemente de los grupos de riesgo pronóstico o del resultado de la expresión tumoral de PD-L1, y no tratados previamente. Se incluyeron pacientes de todos los grupos de riesgo pronóstico del MSKCC y grupos de riesgo del IMDC o Heng. Además, los pacientes debían presentar al

menos una lesión medible conforme a la definición de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versión 1.1, que no hubiera sido irradiada previamente, con buen estado funcional (escala ECOG 0-1), y una adecuada función renal, cardíaca y hepática y tener muestra tumoral para determinar el marcador PD-L1. Se excluyeron del estudio pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa o cualquier condición médica que requiriese tratamiento inmunosupresor dentro de los 7 días previos a la aleatorización. No podían participar en el estudio los pacientes con terapia sistémica previa dirigida a CCR avanzado o metastásico, que hubieran recibido tratamiento inmunoterápico sistémico previo con IL-2, IFN- α o anticuerpos contra PD-1, PD-L1 o CTLA-4 y pacientes con antecedentes de otras neoplasias malignas en los 5 años anteriores o si habían recibido trasplante de órganos.

Se incluyeron 886 pacientes y se aleatorizaron 1:1 a recibir avelumab más axitinib (442 pacientes) o sunitinib (444 pacientes), 560 de 886 pacientes (63,2%) tenían tumores PD-L1 positivos. Los pacientes recibieron avelumab en combinación con axitinib o sunitinib en monoterapia, de la siguiente manera:

- Brazo A (n=442): avelumab 10 mg/kg en perfusión intravenosa cada dos semanas + axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día (BID). Los pacientes que tolerasen el tratamiento con axitinib en dosis de 5 mg BID durante 2 semanas consecutivas podían aumentar la dosis a 7 mg BID y posteriormente a 10 mg BID. Se administró premedicación con un antihistamínico y paracetamol.

- Brazo B (n=444): sunitinib por vía oral 50 mg una vez al día (QD) en un programa de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas sin tratamiento (programa 4/2) hasta la progresión radiográfica o clínica o la aparición de toxicidad inaceptable.

Se permitieron ajustes de dosis de axitinib y sunitinib en función de la tolerancia, no permitiéndose con avelumab, sin embargo, sí se permitió retrasar y/o suspender la dosis de los fármacos del estudio por toxicidad persistente. El tratamiento con avelumab y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad conforme a la definición de los criterios RECIST v1.1 determinada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE) o la aparición de toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento por el paciente o pérdida del seguimiento del paciente. Se permitió la administración de avelumab y axitinib tras la progresión radiológica de la enfermedad conforme a los criterios RECIST y a criterio del investigador. Se debía repetir la evaluación de la progresión 4 semanas más tarde en ausencia de deterioro clínico para confirmar la progresión de la enfermedad. Durante este tiempo, los pacientes debían continuar con el tratamiento asignado en ausencia de deterioro clínico: ausencia de signos y síntomas clínicos, no disminución del ECOG, ausencia de progresión rápida objetivadas por imágenes radiográficas y ausencia de progresión del tumor en localizaciones anatómicas críticas que requieran una intervención médica alternativa urgente.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 vs. 1) y según la región geográfica (Estados Unidos vs. Canadá y Europa Occidental vs. resto del mundo). No se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento.

El ensayo fue diseñado originalmente para demostrar que avelumab en combinación con axitinib era superior a la monoterapia con sunitinib en la prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR independientemente del estado de expresión de PD-L1. Posteriormente, y basado en los resultados del estudio B9991002, y de otros estudios con inhibidores PD-1/PD-L1 que sugerían que los pacientes con tumores PD-L1 positivos tenían mayor probabilidad de

responder al tratamiento, se realizó una enmienda al protocolo, modificándose el objetivo del estudio por la cual se establecieron dos variables primarias, que fueron la SLP en pacientes con alta expresión de PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$ en linfocitos infiltrantes del tumor, evaluado por el método Ventana SP263 en la muestra tumoral) determinada por revisión central ciega e independiente según los criterios RECIST versión 1.1, y la supervivencia global (SG) en pacientes con alta expresión de PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$).

Las variables secundarias clave fueron la SLP según la evaluación de la RCIE de acuerdo con RECIST v1.1 y la SG en la población total del estudio, e independientemente de la expresión de PD-L1. Estas hipótesis en la población total del estudio estaban jerarquizadas, de forma que solo podían ser analizadas la SLP y SG en la población total del estudio, si previamente se habían demostrado las correspondientes hipótesis en la población PD-L1 positiva. Otras variables secundarias adicionales fueron la respuesta objetiva (RO) (respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según RECIST v1.1), la SLP evaluada por el investigador, la SLP en la terapia de la siguiente línea (SLP2), el tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR), la duración de la respuesta (DR) y tasa de control de la enfermedad (TCE).

En el análisis estadístico, en pacientes con expresión PD-L1 positiva tras la enmienda del protocolo, se estimó el tamaño de muestra para obtener un HR en SG de 0,7, con una potencia estadística del 90% y un error alfa unilateral de 0,021, asumiendo una diferencia de medianas de 11,3 meses (37,7 vs. 26,4). Para SLP, variable coprimaria, se esperaba una diferencia de medianas de 5,9 meses (16,9 vs. 11), para un HR de 0,65, con una potencia del 90% y un error alfa del 0,004 unilateral.

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 61 años (intervalo: 27,0 a 88,0), el 38,4% de los pacientes ≥ 65 años, 74,5% varones, 75,2% blancos, el 38,6% eran europeos y la puntuación funcional ECOG era 0 (63,2%) o 1 (36,6%). El 99,4% de los pacientes presentaban lesión medible al inicio conforme a la evaluación del investigador y el 97,3% conforme a la evaluación de la RCIE y en el 99,1% de los pacientes la histología era de células claras. La distribución de los pacientes según los grupos de riesgo del IMDC fue un 21% con pronóstico favorable, un 62% intermedio y un 16% con mal pronóstico o desfavorable (17) y la distribución de los pacientes según los grupos de riesgo del MSKCC fue un 22,1% favorable, un 65,1% intermedio y un 10,7% de mal pronóstico (18). Un 63,2% de los pacientes (61,1% en el brazo de avelumab con axitinib vs. 65,3% en el brazo de sunitinib) eran PD-L1 positivo, un 28,4% PD-L1 negativo (29,9% en el brazo de avelumab con axitinib vs. 27% en el brazo de sunitinib) y en un 8,4% de los pacientes no se conocía el nivel de expresión de PD-L1 (9% en el brazo de avelumab con axitinib vs. 7,7% en el brazo de sunitinib).

Los resultados de eficacia del estudio corresponden al análisis final de SLP y al segundo análisis intermedio (IA2) para SG (fecha de corte de datos: enero de 2019). En el IA2, la duración mínima del seguimiento para todos los pacientes fue de 12 meses.

A fecha de corte de datos de enero de 2019, el 59,7%, el 56,6% y el 75,7% había suspendido el tratamiento con avelumab, axitinib, y sunitinib, respectivamente, de los que el 19%, 12,4% y 11,7% lo hizo por EA, respectivamente, el 3,4%, 3,8% y 3,6%, por fallecimiento, respectivamente y el 27,1%, 28,3% y 46,2%, lo suspendió por progresión de la enfermedad, respectivamente.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de eficacia con fecha de corte de datos de enero de 2019, en pacientes aleatorizados independientemente del estado de expresión PD-L1, en pacientes con expresión de PD-L1 positiva y en pacientes con expresión de PD-L1 negativa.

En las Figuras 1 y 2 se muestran, respectivamente, las curvas de Kaplan-Meier de las variables primarias, SG y SLP, en pacientes con expresión PD-L1 positiva.

Los resultados en SG en los subgrupos con expresión PD-L1 positiva y negativa fueron HR de 0,83 (IC95% 0,596 a 1,151) vs. 0,79 (IC95% 0,484 a 1,277), respectivamente. En SLP, se obtuvo un HR de 0,62 (IC95% 0,490 a 0,777) en pacientes con expresión $>1\%$ y HR de 0,87 (IC95% 0,622 a 1,220) en expresión negativa. Los resultados de SG fueron aun inmaduros al no haberse alcanzado los eventos necesarios para su cálculo.

Tabla 1. Resumen de las variables de eficacia del estudio JAVELIN Renal 101 para pacientes aleatorizados según el estado de PD-L1. IA2. Fecha corte de datos: Enero 2019 (17).

	Patients Irrespective of PD-L1 Expression		Patients with PD-L1 Positive Tumors		Patients with PD-L1 Negative Tumors	
	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Avelumab + Axitinib (N=270)	Sunitinib (N=298)	Avelumab + Axitinib (N=132)	Sunitinib (N=120)
Overall Survival						
Subjects with event, n (%)	109 (24.7)	129 (29.1)	66 (24.4)	79 (27.2)	31 (23.5)	37 (30.8)
Kaplan-Meier estimates (months)	NE (30.0, NE)	NE (27.4, NE)	NE (NE, NE)	28.6 (27.4, NE)		NE (25.5, NE)
Median (95% CI) [1]						
Probability of being event-free at 18 months (95% CI) [2]	0.782 (0.737, 0.820)	0.724 (0.675, 0.766)	0.783 (0.725, 0.831)	0.743 (0.683, 0.794)	0.794 (0.710, 0.857)	0.719 (0.625, 0.792)
Stratified analysis: Comparison vs Sunitinib [3]						
Hazard Ratio [4]	0.80		0.83		0.79	
95% CI [4]	0.616, 1.027		0.596, 1.151		0.484, 1.277	
1-sided p-value [5]	0.0392		0.1301		NR	
Progression-Free Survival [6]						
Subjects with event, n (%)	229 (51.8)	258 (58.1)	138 (51.1)	171 (59.0)	70 (53.0)	71 (59.2)
Kaplan-Meier estimates (months)	13.3 (11.1, 15.3)	8.0 (6.7, 9.8)	13.8 (10.1, 20.7)	7.0 (5.7, 9.6)	12.5 (8.3, 16.6)	8.7 (5.7, 12.5)
Median (95% CI) [1]						
Probability of being event-free at 18 months (95% CI) [2]	0.439 (0.388, 0.490)	0.293 (0.242, 0.346)	0.467 (0.392, 0.520)	0.286 (0.225, 0.351)	0.403 (0.307, 0.497)	0.306 (0.213, 0.404)
Stratified analysis: Comparison vs Sunitinib [3]						
Hazard Ratio [4]	0.69		0.62		0.87	
95% CI [4]	0.574, 0.825		0.490, 0.777		0.622, 1.220	
1-sided p-value [5]	<.0001		<.0001		NR	
Confirmed Best Overall Response, n (%) [6]						
Complete response (CR)	17 (3.8)	9 (2.0)	15 (5.6)	7 (2.4)	2 (1.5)	2 (1.7)
Partial response (PR)	215 (48.6)	112 (25.2)	136 (50.4)	72 (24.8)	63 (47.7)	33 (27.5)
Stable disease (SD)	125 (28.3)	194 (43.7)	73 (27.0)	120 (41.4)	38 (28.8)	59 (49.2)
Non-CR/Non-PD	6 (1.4)	9 (2.0)	4 (1.5)	6 (2.1)	1 (0.8)	3 (2.5)
Progressive disease (PD)	55 (12.4)	86 (19.4)	31 (11.5)	65 (22.4)	22 (16.7)	17 (14.2)
Not evaluable (NE)	24 (5.4)	34 (7.7)	11 (4.1)	20 (6.9)	6 (4.5)	6 (5.0)
Objective Response, n (%) [6]	232 (52.5)	121 (27.3)	151 (55.9)	79 (27.2)	65 (49.2)	35 (29.2)
95% CI [7]	47.7, 57.2	23.2, 31.6	49.8, 61.9	22.2, 32.8	40.4, 58.1	21.2, 38.2
Stratified analysis of Objective Response Rate: Comparison vs Sunitinib [3]						
Odds Ratio [8]	2.996		3.507		2.241	
95% CI [8]	2.230, 3.998		2.391, 5.026		1.303, 4.026	
Time to Response (months) [6] [9]	2.7 (1.2, 20.7)	4.0 (1.2, 18.0)	2.0 (1.2, 20.7)	3.1 (1.2, 12.5)	2.8 (1.2, 13.8)	4.1 (1.2, 18.0)
Median (min, max)						

- (1) CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
- (2) CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
- (3) Stratified by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used.
- (4) Cox proportional hazard model used.
- (5) Log-rank test is used.
- (6) Based on BICR assessment.
- (7) Clopper-Pearson method used.
- (8) Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio > 1 indicates better outcome for Avelumab + Axitinib compared to Sunitinib; exact CI is calculated.
- (9) Includes patients with confirmed objective response (CR + PR). Abbreviations: NR = Not Reported (since not part of formal testing strategy); NE = Not Estimable

Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 positiva. Estudio JAVELIN Renal 101 (17)

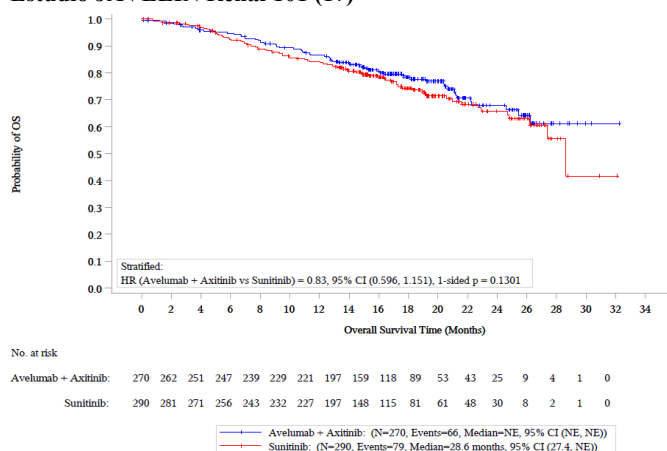
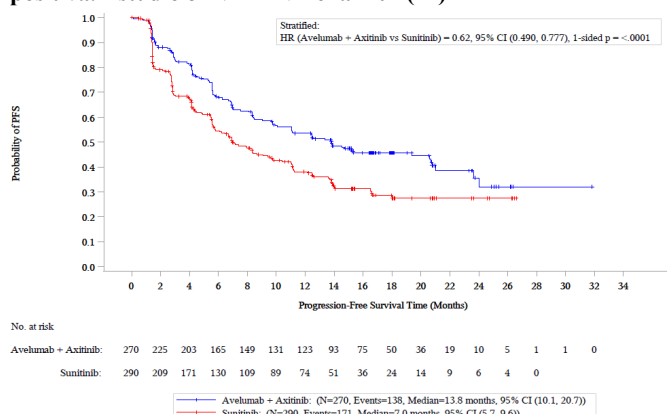


Figura 2. Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 positiva. Estudio JAVELIN Renal 101 (17)



Tanto la variable primaria SLP en población PD-L1 positiva como la variable secundaria SLP en la población global fueron estadísticamente significativas, sin embargo la covariable primaria SG en la población PD-L1 positiva no pudo calcularse debido a la falta de eventos.

De las variables primarias, sólo la SLP fue significativa en la población con expresión de PD-L1 positivo, mientras que la SG no lo fue. Los resultados de las variables secundarias de eficacia en la población global del estudio JAVELIN Renal 101 se presentan en la Tabla 2, donde se observa beneficio en SLP para la población total, y en la Figura 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP a fecha de corte de los datos de 28 de enero de 2019, en pacientes aleatorizados independientemente del estado de expresión PD-L1. Con una mediana de seguimiento de la SG de 19 meses, los datos de SG eran inmaduros con un 27% de eventos. La hazard ratio observada para la SG fue de 0,80 (IC 95%: 0,616-1,027) para avelumab en combinación con axitinib en comparación con sunitinib (18).

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio B9991003 (JAVELIN Renal 101) en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 (18)

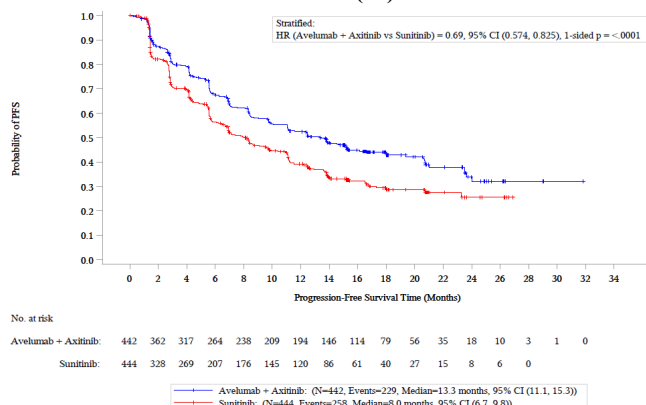
Variables de eficacia (según la evaluación de la RCIE)	Avelumab más axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Eventos (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana en meses (IC del 95%)	13,3 (11,1, 15,3)	8,0 (6,7, 9,8)
Hazard ratio (IC del 95%)	0,69 (0,574, 0,825)	
Valor de p*	< 0,0001	
Tasa de SLP a los 12 meses por K-M (IC del 95%)**	52,4% (47,4, 57,2)	39,2% (34,1, 44,2)
Tasa de SLP a los 18 meses por K-M (IC del 95%)**	43,9% (38,8, 49,0)	29,3% (24,2, 34,6)
Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada		
Tasa de respuesta objetiva (TRO) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(IC del 95%)	47,7, 57,2	23,2, 31,6
Respuesta completa (RC) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Respuesta parcial (RP) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR)		
Mediana, meses (intervalo)	2,7 (1,2, 20,7)	4,0 (1,2, 18,0)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana, meses (IC del 95%)	18,5 (17,8, NE)	NE (16,4, NE)

RCIE: revisión central independiente enmascarada; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable.

*Valor de p unilateral basado en rangos logarítmicos estratificados.

**Los IC se derivan utilizando la transformación log-log con transformación inversa a escala no transformada.

Figura 3. Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión, de acuerdo con la evaluación de la RCIE, en el total de pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1. Estudio JAVELIN Renal 101 (17)



En total, se observaron 487 eventos de progresión en enero de 2019, de los cuales 309 eran en pacientes con PD-L1 positivo. La mediana de la SLP (brazo experimental frente a control) fue de 13,3 frente a 8 meses (HR: 0,69; IC 95%: 0,574-0,825; p unilateral <0,0001), independientemente de la expresión de PD-L1; fue de 13,8 frente a 7,0 meses (HR: 0,62; IC 95%: 0,490-0,777, p unilateral <0,0001), en pacientes con PD-L1 positivo; y fue de 12,5 vs 8,7 meses (HR: 0,87; IC 95%: 0,622-1,220), en pacientes con PD-L1 negativo. El estudio no estaba planificado para mostrar una mejora de la SLP en el subgrupo de pacientes PD-L1 negativo, que representa el 28,4% de la población.

En el corte de datos de enero de 2019 (IA2), se habían producido 145 muertes de las 368 programadas para el análisis final (39,4%) en el grupo PD-L1 positivo y 238 muertes de las 534 planificadas (44,6%) en la población total, independientemente de la expresión de PD-L1, siendo el 20,4% para el brazo experimental y el 24,2% para el brazo de control, por lo que los datos de SG son inmaduros. En los pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1, la duración media del seguimiento de la SG fue de aproximadamente 19 meses para ambos brazos de tratamiento. Debido a que el número de eventos no fue suficiente para calcular la SG, se realizó una estimación de la misma con fecha de corte de datos del IA2 no alcanzaron significación estadística: HR 0,8 (IC 95%: 0,62-1,03, en la población total del estudio, independientemente de la expresión de PD-L1; HR: 0,83 (IC 95%: 0,60-1,15) en pacientes con PD-L1 positivo; y HR: 0,79 (IC 95%: 0,48-1,28) para pacientes con PD-L1 negativo.

Las respuestas objetivas (TRO) favorecen al brazo de avelumab con axitinib respecto al de sunitinib: 52,5 vs. 27,3% independientemente de la expresión de PD-L1, 55,9% vs. 27,2% en pacientes con PD-L1 positivo y 49,2% vs. 29,2% en pacientes con PD-L1 negativo. Las respuestas fueron principalmente respuestas parciales (RP): en el brazo de avelumab en combinación con axitinib fueron del 48,6% en toda la población, del 50,4% en el subgrupo PD-L1 positivo y del 47,7% en el subgrupo PD-L1 negativo, mientras que en el brazo de sunitinib fueron, respectivamente, del 25,2%, 24,8% y 27,5%.

-La variable SLP2 (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la segunda línea) fue más prolongada en la población total del estudio, independientemente de la expresión de PD-L1 y no se constató un efecto perjudicial del tratamiento de primera línea con la combinación de avelumab y axitinib en el beneficio posterior de los tratamientos de segunda línea. El HR para la SLP2 en la población global fue de 0,55, IC 95%: 0,440-0,688, y de 0,53, IC 95%: 0,395-0,694 en la población PD-L1 positiva. Hubo menos progresiones en pacientes que recibieron posteriormente otros tratamientos en el brazo de avelumab en combinación con axitinib (n=133, 30%) en comparación con el brazo de sunitinib (n=192, 43,2%). Los inhibidores de PD-1/PD-L1 como tratamiento de segunda línea posterior, se administraron en el 35,8% de los pacientes del brazo de sunitinib y en el 7,5% de los pacientes del brazo de avelumab en combinación con axitinib.

Análisis de subgrupos

Además de los factores de estratificación, se analizaron los resultados de los siguientes subgrupos: edad (<65 años vs. ≥65 años), sexo (hombre vs. mujer), raza (caucásico/blanco vs. asiático vs. negro/afroamericano vs. otro), etnia (hispano/latino vs. no hispano/latino), nefrectomía al inicio del estudio (sí vs. no), criterios pronóstico de MSKCC al inicio del estudio (favorable vs. intermedio vs. mal pronóstico) y criterios de pronóstico de Heng (IMDC) al inicio del estudio (favorable vs. intermedio vs. mal pronóstico).

En las figuras 4 y 5, se muestran los Forest Plots en SG y SLP, respectivamente, en el total de pacientes. Los resultados de los

subgrupos son consistentes con el global del estudio. Los pacientes con nefrectomía al inicio del estudio podrían tener mayor beneficio que los pacientes sin nefrectomía previa, con posible interacción estadística. Sin embargo, esta posible diferencia podría deberse al azar, dada la falta de consistencia interna con el resultado en SLP, así como con otros estudios de avelumab y la dudosa plausibilidad biológica.

Evaluación de los resultados de calidad de vida

En el estudio JAVELIN Renal 101 se planificó un análisis de calidad de vida que forma parte de los objetivos secundarios del estudio. Así, los resultados informados por los pacientes (PROs) fueron evaluados utilizando los cuestionarios validados del National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19) y el EuroQol five dimensional questionnaire (EQ-5D). Estos resultados aún no han sido comunicados.

En la figura 6 se muestra el Forest-plot de la SLP basado en la evaluación de la RCIE en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1.

Figura 4: Forest-Plot de supervivencia global en el total de pacientes (18)

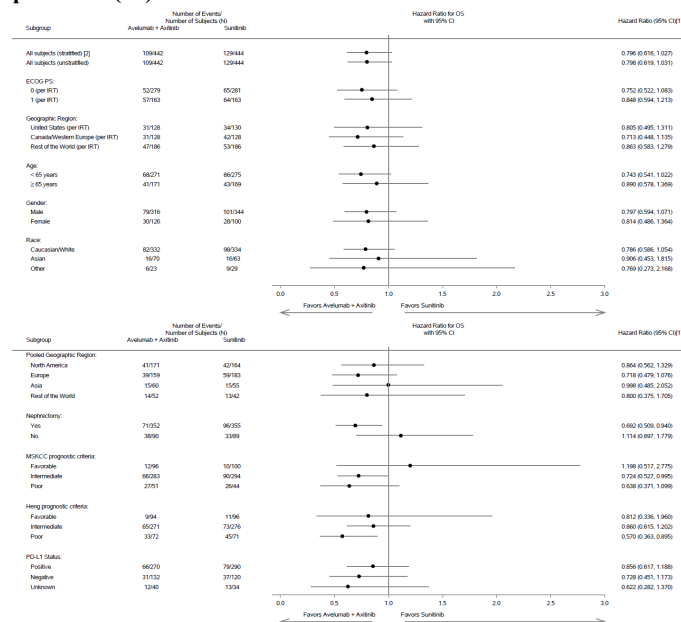


Figura 5: Forest-Plot de supervivencia libre de progresión en el total de pacientes (18)

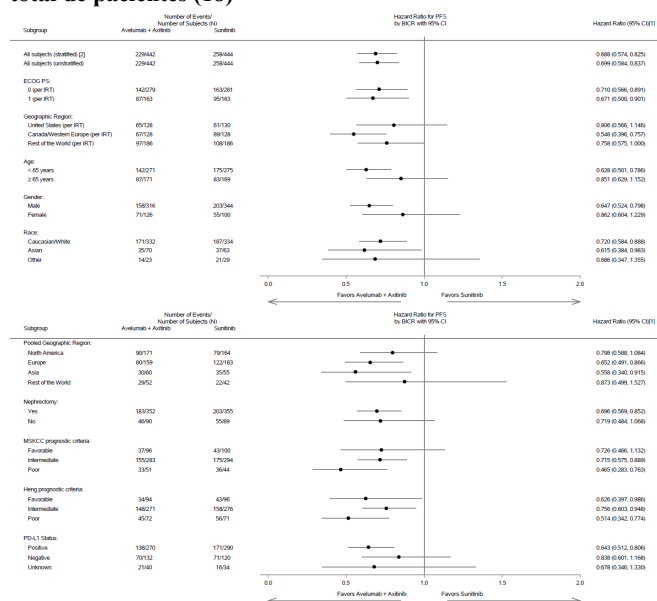
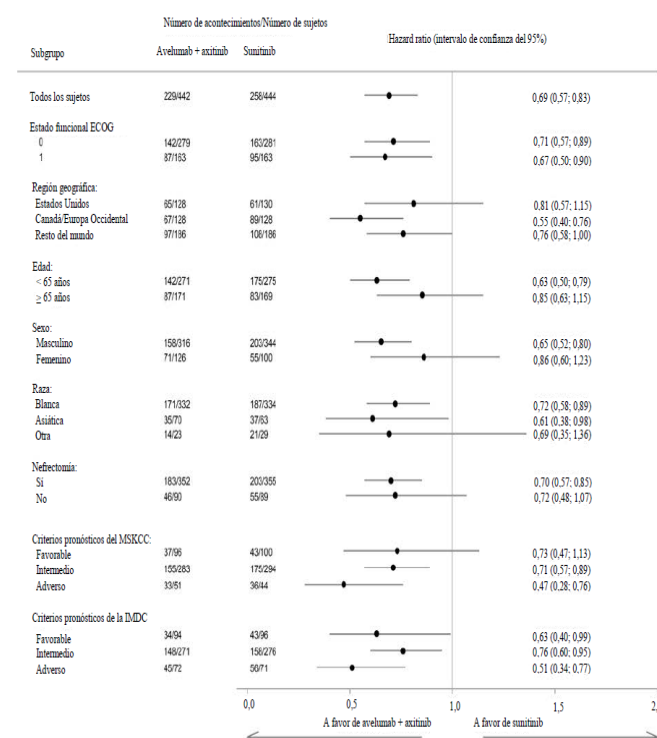


Figura 6: Forest-Plot de la supervivencia libre de progresión basado en la evaluación de la RCIE en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 (18)



Estudio de soporte A4061051(17)

El estudio A4061051 fue un estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico de axitinib versus sorafenib en pacientes con CCR metastásico, y consistió en dos partes, una en pacientes que recibieron el tratamiento de primera línea y otra lo recibieron en segunda línea. La parte en primera línea fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto de 2 brazos para evaluar la

eficacia y seguridad de axitinib 5 mg BID por vía oral versus sorafenib 400 mg BID por vía oral en pacientes con CCR metastásico sin tratamiento previo. La parte de segunda línea evaluó la eficacia y seguridad de axitinib versus sorafenib en pacientes asiáticos con CCR metastásico cuya enfermedad había progresado tras un tratamiento sistémico previo de primera línea para la enfermedad metastásica que contenía sunitinib, citocinas o ambos. Se incluyeron en el estudio pacientes ≥ 18 años con CCR metastásico confirmado histológica o citológicamente con un componente de células claras y ECOG PS de 0 o 1.

Entre 2010 y 2012, 288 pacientes con CCR metastásico sin tratamiento previo fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir axitinib 5 mg BID o sorafenib 400 mg BID, en ciclos de 4 semanas de duración. La variable principal del estudio fue la SLP por revisión central independiente y las variables secundarias la SG, la TRG y la DR. La mediana de SG a fecha de corte de datos de diciembre de 2014 en pacientes sin tratamiento previo fue de 21,7 meses (18,0-31,7) para axitinib y de 23,3 (18,1-33,2) para sorafenib. En pacientes con ECOG 0 al inicio del estudio, la HR fue de 0,81 a favor de axitinib. La mediana de SG fue de 41,2 meses (29,2-NE) para axitinib y de 31,9 meses (18,1-NE) para sorafenib. En pacientes con ECOG 1 al inicio del estudio, la HR fue de 1,203 a favor de sorafenib. La mediana de SG fue de 14,2 meses (9,4-18,1) para axitinib y de 19,8 meses (12,3-25,8) meses para sorafenib.

Seguridad (17, 18)

La seguridad de avelumab en combinación con axitinib procede principalmente de los datos de 489 pacientes con CCRa sin tratamiento previo, que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas y axitinib 5 mg BID por vía oral en dos ensayos clínicos (434 pacientes del estudio B9991003 y 55 pacientes del estudio B9991002). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (62,8%), hipertensión (49,3%), fatiga (42,9%), náuseas (33,5%), disfonía (32,7%), disminución del apetito (26,0%), hipotiroidismo (25,2%), tos (23,7%), cefalea (21,3%), disnea (20,9%) y artralgias (20,9%) (18).

También se han evaluado los datos de 2 ensayos clínicos de avelumab y axitinib en monoterapia en pacientes no tratados previamente con CCRa para evaluar la contribución de cada fármaco individual al perfil de seguridad, y datos de la población de seguridad agrupada tratada con monoterapia con avelumab de los estudios EMR 100070-001 y EMR 100070-003 (N = 1738) en pacientes con CCRa no tratado previamente y con carcinoma de células de Merkel metastásico, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento en monoterapia con avelumab en la población de seguridad agrupada fue mucho más corta que la informada en la población de CCRa agrupada (12 semanas y 37,9 semanas, respectivamente).

Un total de 231 (47,2%) pacientes en la población agrupada de CCRa tuvieron retrasos de dosis con avelumab de ≥ 7 días, y 72 (14,7%) pacientes tuvieron retrasos de dosis ≥ 28 días. Un total de 217 (44,4%) pacientes tuvieron al menos una reducción de dosis de axitinib, 370 (75,7%) pacientes tuvieron al menos una interrupción de la dosis y 58 (11,9%) pacientes tuvieron al menos una escalada de dosis. En el grupo de sunitinib del estudio JAVELIN Renal 101, un total de 136 (31,0%) pacientes tuvieron retrasos en la dosis de sunitinib de ≥ 7 días, y 20 pacientes (4,6%) tuvieron retrasos de la dosis ≥ 28 días. Un total de 329 (74,9%) pacientes tuvieron al menos una interrupción de la dosis, y 187 (42,6%) pacientes tuvieron al menos una reducción de la dosis.

La mediana de la duración del tratamiento con avelumab fue de 37,9 semanas y con una intensidad de dosis del 92,3% y con axitinib de 39,9 semanas y la intensidad de la dosis relativa fue del 88,4%.

La mediana de la duración del tratamiento en el grupo de aleatorización con sunitinib fue de 31,7 semanas y la intensidad de la dosis del 83,9%.

Un 20,8% de los pacientes tratados con avelumab más axitinib y un 39,2% de los tratados con sunitinib recibieron una nueva línea de tratamiento sistémico a la progresión. El tratamiento más frecuente en la rama de avelumab más axitinib fue cabozantinib (9,5%); en la rama de sunitinib, los tratamientos más frecuentes fueron nivolumab (24,1%) y cabozantinib (6,3%).

En el estudio pivotal JAVELIN Renal 101, un 99,5% de los pacientes tratados con avelumab más axitinib y un 99,3% de los pacientes tratados con sunitinib presentaron EA de cualquier grado, de los que en un 95,4% vs. 96,4% estuvieron relacionados con el tratamiento. Los EA de grado ≥ 3 se notificaron en el 71,2% y en el 71,5% en los brazos de avelumab en combinación con axitinib y sunitinib, respectivamente, y se consideraron relacionados con el tratamiento en el 56,7% y 55,4%, respectivamente. Los EA graves se notificaron en el 34,6% y 28,7% en los brazos de avelumab en combinación con axitinib y sunitinib, respectivamente y en el 17,1% y 13% fueron EA graves relacionados con el tratamiento, respectivamente.

En este estudio pivotal se permitieron ajustes de dosis de axitinib y sunitinib en función de la tolerancia, no permitiéndose con avelumab.

En el estudio pivotal JAVELIN Renal 101, se informaron 3 (0,7%) y 1 (0,2%) muertes relacionadas con el tratamiento con avelumab más axitinib y con sunitinib, respectivamente, y las muertes por progresión de la enfermedad se informaron en el 11,3% vs. 12,3%, respectivamente. De los pacientes que abandonaron el estudio por progresión de la enfermedad, el 19,8% recibió tratamiento con avelumab, el 21,2% con axitinib y el 35,8% con sunitinib y suspendieron el tratamiento por EA el 16,4% con avelumab, 9,9% con axitinib y 11,2% con sunitinib. El 53% de los pacientes en tratamiento con avelumab, el 56,7% con axitinib y el 38% con sunitinib, continuaban en tratamiento.

Hubo 2 pacientes (0,4%) en la población agrupada de seguridad con CCRa que fallecieron por miocarditis tras dos administraciones de avelumab y 2 pacientes fallecieron por pancreatitis aguda en el brazo de avelumab en combinación con axitinib. Los acontecimientos fatales de pancreatitis no se habían informado previamente con avelumab, sin embargo, la pancreatitis es una reacción adversa conocida para los inhibidores del punto de control inmunitario y el aumento de amilasa y lipasa son reacciones conocidas para axitinib.

Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes ($>5\%$) en el estudio JAVELIN Renal 101 fueron, para la combinación de avelumab con axitinib y sunitinib, respectivamente: hipertensión (25,6% vs. 17,1%), diarrea (6,7% vs. 2,7%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (6% vs. 2,5%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (5,8% vs. 4,3%), anemia (1,6% vs. 8,2%), neutropenia (0,2% vs. 8%), trombocitopenia (0,2% vs. 6,2%) y disminución del recuento de neutrófilos (0% vs. 5,7%). En relación a los parámetros hematológicos y bioquímicos, los EA de grado ≥ 3 más frecuentemente informados fueron, para el brazo de avelumab en combinación con axitinib y sunitinib, respectivamente: anemia (2,1% vs. 8,5%), disminución del recuento de linfocitos (6,5% vs. 17,6%), disminución del recuento de neutrófilos (1,9% vs. 23,3%), disminución del recuento de plaquetas (0,7% vs. 15,2%), incremento del ALT (9,1% vs. 3,2%), incremento de aspartato aminotransferasa (AST) (7% vs. 3,2%), hiperglucemia (8,6% vs. 6,3%) e hipertrigliceridemia (13,4% vs. 6,4%).

Los EA inmunorrelacionados (EAir) ocurrieron en el 38,2% de los pacientes en el brazo de la combinación de avelumab y axitinib y

en el 5% de los pacientes del brazo de sunitinib. Los EAir de grado ≥ 3 se notificaron en el 9% de los pacientes con la combinación de avelumab y axitinib vs. 0,2% con sunitinib, EAir graves en el 5% vs. 0%, respectivamente y EAir que llevaron a suspender el tratamiento en el 6,5% vs. 0%, respectivamente. El EAir más frecuente fue el hipotiroidismo (20,7% con la combinación de avelumab y axitinib vs. 3,9% con sunitinib). La mayoría de las reacciones adversas de origen inmunitario con avelumab fueron reversibles y se controlaron mediante interrupción temporal o permanente de avelumab, administración de corticosteroides y/o tratamiento de apoyo. El perfil de EAir observado con avelumab en combinación con axitinib en general es consistente con lo observado con avelumab en monoterapia, con la excepción de las alteraciones del tiroides, hepatitis y pancreatitis.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib (ensayos B9991002 y BB9991003), el 0,6% (3/489) de los pacientes desarrolló neumonitis de origen inmunitario, el 6,3% (31/489) hepatitis de origen inmunitario, el 2,7% (13/489) colitis de origen inmunitario, el 24,7% (121/489) presentó trastornos tiroideos de origen inmunitario (21,7% hipotiroidismo, 3,3% hipertiroidismo y 1,4% tiroiditis), el 1,8% de los pacientes (9/489) desarrolló insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario, se produjo diabetes mellitus de tipo 1 sin etiología alternativa en el 1,0% de los pacientes (5/489), nefritis de origen inmunitario en el 0,4% (2/489) y elevaciones de grados 3 y 4 de los niveles de ALT y AST en el 2,5% y en el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones relacionadas con la perfusión solo ocurrieron en el brazo de la combinación de avelumab con axitinib (12,2%) y en general fueron de grado 1 o 2 y la mayoría ocurrieron por primera vez en las primeras 2 infusiones, con un perfil consistente con el ya conocido para avelumab en monoterapia.

En la población con CCRa agrupada de seguridad los EA y EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión de cualquier fármaco del estudio ocurrió en el 22,9% y 18,6% de pacientes, respectivamente y a la suspensión del avelumab en el 19,2% y 14,9% de los pacientes, respectivamente. Un 3,5% de los pacientes tratados con la combinación y un 8% de los pacientes tratados con sunitinib, tuvieron que suspender el tratamiento completo debido a EA relacionados con el tratamiento. Un 7,6% de los pacientes tratados con la combinación y un 13,4% de los pacientes tratados con sunitinib, tuvieron que suspender el tratamiento completo debido a EA por cualquier causa. Las suspensiones del tratamiento por EA relacionados con avelumab, axitinib y sunitinib ocurrieron en el 14,7%, 8,1% y 8%, respectivamente. Los EA que con mayor frecuencia llevaron a la suspensión de cualquier fármaco del estudio ($\geq 2\%$ de los pacientes) fueron: aumento de ALT (4,3%) y el aumento de AST (2,7%). Los EA cardiovasculares que llevaron a la interrupción del tratamiento con avelumab se informaron en el 1,4% de los pacientes, siendo la miocarditis el único EA informado en más de un paciente (0,6%).

Las reducciones de dosis por EA se dieron en el 0,2%, 18,7% y 23,9% de los pacientes con avelumab, axitinib y sunitinib respectivamente. Las interrupciones temporales de la dosis se dieron en el 50%, 66,1% y 55,6% de los pacientes con avelumab, axitinib y sunitinib respectivamente.

El perfil de seguridad de avelumab en combinación con axitinib es consistente con el perfil de seguridad conocido de la monoterapia con avelumab, con algunas excepciones, como miocarditis y pancreatitis agudas, que no había sido previamente identificadas. La diarrea es una reacción adversa conocida tanto para avelumab (18,9%) como para axitinib (49,7%), pero se informó con una frecuencia más alta (62,8%) en el brazo con tratamiento combinado de la población agrupada de seguridad con CCRa.

La hipertensión es una reacción adversa conocida para axitinib y se dio con la misma frecuencia en el brazo de la combinación (49,3%) que con axitinib en monoterapia (48,7%). El hipotiroidismo es un EA conocido con avelumab en monoterapia (6,4%) y con axitinib en monoterapia (20,6%), y fue mayor para el tratamiento combinado (25,2%). También se observó un aumento de ALT con más frecuencia con la combinación que con las monoterapias.

Hubo una baja incidencia de anticuerpos antifármacos en la población agrupada de CCRa, y no pareció afectar la seguridad ni a la farmacocinética.

DISCUSIÓN

Los resultados terapéuticos en CCRa han sido históricamente pobres. El CCR se considera un tumor quimiorresistente. La introducción de fármacos dirigidos a inhibir la vía del VEGF y la vía de mTOR, y los inhibidores del receptor de muerte programada PD-1 y CTLA4, han supuesto un cambio en el tratamiento del CCRa, hasta entonces basado en citoquinas (IL-2 e IFN- α), consiguiéndose una mejora en la TRG con un perfil de seguridad más favorable (21).

Sunitinib, pazopanib, tivozanib, y la combinación de bevacizumab más IFN- α en pacientes con CCRa que no han recibido tratamiento previo, en todos los grupos de riesgo, cabozantinib y la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes de pronóstico intermedio o de mal pronóstico, según los criterios de IMDC (10, 22) y temsirolimus en pacientes con mal pronóstico, son opciones de tratamiento actual en primera línea del ccCCR avanzado, al haber demostrado beneficio en SLP en sus respectivos estudios pivotales. Temsirolimus y nivolumab en combinación con ipilimumab, también han mostrado beneficio en SG sobre interferón alfa y sunitinib, respectivamente. La combinación de pembrolizumab con axitinib se recomienda en las guías de práctica clínica como tratamiento de primera línea en CCRa con histología predominante de células claras independientemente del subgrupo pronóstico de IMDC y del valor del marcador de expresión tumoral PD-L1 (9, 23, 24, 25, 26). La combinación de avelumab con axitinib también ha sido recientemente autorizada independientemente del subgrupo pronóstico de IMDC y del valor del marcador de expresión tumoral PD-L1 en base a los resultados de las variables secundarias SG y SLP en la población global del estudio, pero los resultados de la SG son inmaduros y no se ha alcanzado la significación estadística, lo cual crea incertidumbre con respecto al beneficio a largo plazo (17). Los datos actualizados de SG se esperan para el segundo trimestre de 2020, y el análisis final de SG cuando se alcancen los 368 eventos. Debe tenerse en cuenta que en el análisis jerarquizado la SG no mostró beneficio en pacientes con PD-L1>1%, por lo que no pueden extraerse conclusiones respecto a esta variable en esta subpoblación ni población global hasta que se disponga de datos más maduros.

De acuerdo con las guías de práctica clínica, la histología del tumor y la estratificación del riesgo son importantes en la selección del tratamiento (9, 24, 25, 27). Según el modelo IMDC, la SG en pacientes de pronóstico favorable, intermedio y mal pronóstico, tratados con una primera línea de tratamiento con antiangiogénicos es de 43, 23 y 8 meses, respectivamente (28). La SG a 2 años varía del 75% en el grupo de riesgo favorable al 7% en el grupo de alto riesgo.

La combinación avelumab y axitinib ha sido autorizada en primera línea del ccCCR avanzado o metastásico sin tratamiento previo, en todos los grupos pronósticos de la IMDC e independientemente del resultado de la expresión tumoral de PD-L1, basándose en los resultados de SLP del primer análisis intermedio del ensayo JAVELIN Renal 101, de fase III, aleatorizado (1:1) y abierto (17). Alrededor del 21% de los pacientes en cada brazo pertenecían a grupos de riesgo pronóstico favorable de MSKCC/IMDC, mientras que el 61% se clasificaron como de riesgo

intermedio, reflejo de la distribución en “vida real” de los factores de riesgo pronóstico. El estudio se diseñó inicialmente para demostrar que avelumab en combinación con axitinib era superior a la monoterapia con sunitinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR independientemente del estado de expresión de PD-L1, pero el protocolo se modificó en junio de 2017 para demostrar que avelumab en combinación con axitinib es superior a la monoterapia con sunitinib en la prolongación de la SLP o la SG en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR con tumores PD-L1 positivos. Al no observarse interacción significativa en SLP entre los pacientes con tumores PD-L1 positivos o negativos, la expresión de PD-L1 no se considera predictor de respuesta en estos pacientes, por lo que la indicación autorizada para combinación avelumab y axitinib es en pacientes con CCRa independientemente de la expresión de PD-L1, en vista de los resultados en SLP tanto en pacientes con PD-L1 positivos como en la población global del estudio.

La dosis de avelumab en el estudio pivotal se basó en el peso del paciente (10 mg/kg cada 2 semanas, dosis máxima tolerada), si bien la dosis finalmente recomendada es una dosis fija de 800 mg cada 2 semanas. Los resultados de la simulación realizada, mostraron un rango de exposición similar entre los dos regímenes de dosificación. Aunque los sujetos de bajo peso experimentan la exposición más alta y los sujetos de alto peso experimentan los niveles de exposición más bajos, la exposición esperada para los pacientes de bajo peso, con la dosis de 800 mg, no excede la exposición para la dosis de 10 mg/kg para los pacientes de alto peso. El rango de exposición para la dosis de 800 mg cada 2 semanas está dentro del rango de exposición de dosis de 10 mg/kg. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional para avelumab como monoterapia y en combinación con axitinib, no se prevén diferencias clínicamente significativas en la exposición a avelumab entre ambas situaciones de administración cada 2 semanas en dosis de 800 mg o 10 mg/kg (18). Aunque sunitinib es un comparador adecuado, ya que en el momento en que se inició el estudio era uno de los tratamientos estándar en pacientes con CCRa con riesgo favorable en primera línea, habría sido adecuado incluir otros comparadores con eficacia en SG frente a un comparador, como temsirolimus en riesgo elevado y la combinación de nivolumab más ipilimumab en riesgo alto/intermedio, o la combinación de avelumab con sunitinib. La monoterapia con axitinib solo está aprobada en segunda línea y no se considera un comparador adecuado en el entorno de primera línea tras recaída con sunitinib o una citoquina.

Avelumab en combinación con axitinib mostró un beneficio consistente en SLP en todos los pacientes con pronóstico intermedio y mal pronóstico del IMDC independientemente de la edad, sexo, estado funcional ECOG, nefrectomía previa, expresión basal de PD-L1, índice de masa corporal y estatus de fumador en el ensayo clínico JAVELIN Renal 101. No se dispone de datos de eficacia de la combinación de avelumab con axitinib en pacientes con histología solo de células no claras. El diseño abierto del estudio al presentar diferentes vías de administración y días en que deben administrarse los fármacos en los dos brazos de tratamiento se ve en parte compensado por la RCIE.

En el ensayo JAVELIN Renal 101 (17), el 42,2% de los pacientes que recibió axitinib en el brazo de la combinación, precisó al menos, una reducción de dosis; un 10,8% escalaron dosis de axitinib a criterio del investigador. Entre los pacientes que recibieron sunitinib, el 42,6% precisó, al menos, una reducción de la dosis. Un 99,5% de los pacientes tratados con avelumab+axitinib y un 99,3% de los pacientes tratados con sunitinib presentaron EA de cualquier grado y los EA de grado 3-4 ocurrieron en el 71,2% y en el 71,5% de los pacientes en los brazos de avelumab+axitinib y sunitinib, respectivamente, los más frecuentes fueron diarrea (6,3% vs. 2,7%),

hipertensión (26% vs. 17,1%) y SEPP (6,1% vs. 4,3%). Las reacciones relacionadas con la perfusión de grado ≥ 3 ocurrieron en el 1,6% del brazo de avelumab en combinación con axitinib vs 0% en el brazo de sunitinib. Los EAir ocurrieron en el 38,9% vs. 5% en los brazos de avelumab con axitinib y sunitinib respectivamente, principalmente tiroideas (24,7% vs. 4,1%) e hipotiroidismo (21,1% vs. 3,9%). Un 7,6% de los pacientes tratados con la combinación y un 13,4% de los pacientes tratados con sunitinib tuvieron que suspender el tratamiento por EA relacionados con el tratamiento. Se informaron 3 (0,7%) y una (0,2%) muertes relacionadas con el tratamiento con avelumab+axitinib y con sunitinib, respectivamente. El perfil de EA con la combinación de avelumab+axitinib es diferente y más desfavorable que el perfil de seguridad de sunitinib. La toxicidad del tratamiento se debe evaluar en cada ciclo de tratamiento.

El perfil de seguridad de avelumab en combinación con axitinib es bastante consistente con el perfil de seguridad conocido de avelumab a pesar de que algunos efectos adversos fueron más comunes con la terapia de combinación y hubo casos fatales de miocarditis y pancreatitis.

Se debe disponer de datos maduros de SG que confirmen la eficacia de la combinación de avelumab y axitinib en el tratamiento de primera línea de ccCCR avanzado. Por el momento no se dispone de biomarcadores de respuesta validados que permitan seleccionar aquellos pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento con avelumab y axitinib.

La combinación de pembrolizumab con axitinib se considera en las guías de práctica clínica (9, 24, 25, 26) como una opción para la primera línea en CCRa con histología predominante de células claras independientemente del subgrupo pronóstico de IMDC y del valor del marcador de expresión tumoral PD-L1, de la edad, sexo, nefrectomía previa o número de órganos afectados, en primera línea de tratamiento, habiendo demostrado ser superior a sunitinib en términos de SG, SLP y TRG en el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-426, de fase III, abierto, aleatorizado (1:1) y controlado con sunitinib (23). Los pacientes con CCR de células no claras no se incluyeron en el ensayo)

A fecha de corte de datos de 24-agosto-2018 (primer análisis intermedio) se observó un beneficio estadísticamente significativo en la SG (variable co-primaria) para pembrolizumab + axitinib sobre sunitinib (HR 0,53, IC 95%: 0,38-0,74; $p=0,00005$) con un 13,7% y 22,6% de eventos en el brazo de pembrolizumab+axitinib y sunitinib, respectivamente, aunque los resultados de este análisis intermedio eran aún inmaduros. No se alcanzó la mediana de SG en ambos brazos de tratamiento. En la actualización de datos de 2-enero-2019 (23), se observó beneficio tanto en SLP como en SG en la población ITT para la combinación de pembrolizumab+axitinib respecto a sunitinib (HR 0,69; IC95%: 0,57-0,83 y HR 0,59; IC95% 0,45-0,78), con resultados consistentes en todos los subgrupos analizados. En el análisis actualizado de TRG, los resultados fueron muy similares a los informados en el primer análisis intermedio. La inmadurez de los datos de SG no permite sacar conclusiones sólidas con respecto al grupo de riesgo favorable de IMDC, debiendo presentar los resultados finales para caracterizar en este subgrupo la eficacia de pembrolizumab+axitinib. En general, en base a los datos actualizados, se observa un beneficio en términos de SLP y TRG en todos los grupos de riesgo de IMDC. El beneficio en SG para la combinación de pembrolizumab y axitinib se confirma en el segundo análisis intermedio, con una mediana de 27 meses de seguimiento.

El perfil de seguridad de la combinación de pembrolizumab con axitinib en el tratamiento de primera línea CCR presenta mayor toxicidad que la monoterapia con sunitinib, en el estudio pivotal KEYNOTE-426 (23). Otra combinación con inmunoterapia

aprobada en primera línea del CCR es nivolumab con ipilimumab (29). En el estudio pivotal CA209214 (CheckMate214) de fase III, abierto, 847 pacientes con CCRa y con un componente de células claras avanzado o metastásico y no tratados previamente, con enfermedad de riesgo intermedio/alto de acuerdo al criterio IMDC, fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab o la monoterapia con sunitinib (29, 30). En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1 (31). Después de una mediana de seguimiento de 25,2 meses, la mediana de SG en los pacientes con riesgo intermedio/alto, no se había alcanzado en el brazo de la combinación nivolumab+ipilimumab y fue de 25,95 meses con sunitinib (HR 0,63; IC95%: 0,44-0,89, $p<0,0001$) (29). En una actualización posterior con un seguimiento mínimo de 24 meses, el HR fue 0,66 (IC 99,8%: 0,48- 0,91) con el 39% de eventos en el grupo de la combinación y el 50% en el grupo de sunitinib. A los 24 meses, la tasa de SG fue del 66,5% (IC 95%: 61,8-70,9) para nivolumab en combinación con ipilimumab y del 52,9% (IC 95%: 47,9-57,7) para sunitinib. La mediana de SLP fue de 11,56 meses con nivolumab+ipilimumab y de 8,38 con sunitinib (HR 0,82; IC95%: 0,64-1,05), $p=0,0331$, si bien no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la TRG fue del 41,6% para la combinación vs. 26,5% para el grupo de sunitinib ($p<0,0001$), con 9,4% de respuestas completas en el brazo de la combinación nivolumab/ipilimumab comparadas con 1,2% en los pacientes que recibieron sunitinib (29). En los pacientes de riesgo intermedio/alto, la mediana de DR con la combinación nivolumab + ipilimumab no se alcanzó y fue de 18,17 meses en el grupo de sunitinib y la mediana del TTR fue de 2,79 meses en el grupo de nivolumab + ipilimumab y de 3,04 meses en el grupo de sunitinib. En los pacientes ≥ 75 años (8% de todos los pacientes de riesgo intermedio/alto en el ensayo CA209214), la combinación de nivolumab con ipilimumab mostró un beneficio menor (HR 0,97; IC 95%: 0,48-1,95), pero debido al pequeño tamaño de muestra, no se pueden extraer conclusiones definitivas al considerar este subgrupo por separado (31). Sin embargo, al añadir los pacientes entre 65 y 75 años (HR 0,86, IC 0,58-1,27), los pacientes ≥ 65 años representan el 39% de la población incluida, aparece interacción y existe plausibilidad biológica relacionada con la inmunosenescencia, si bien carecemos de estudios similares para valorar la consistencia de los resultados. Existen dudas de que la combinación presente un beneficio adicional en SG sobre sunitinib para estos pacientes (32).

En el ensayo CA209214 también se aleatorizaron 249 pacientes de riesgo favorable de acuerdo a los criterios IMDC a la combinación de nivolumab + ipilimumab ($n = 125$) o a sunitinib ($n = 124$). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población para la eficacia primaria. La SG en estos pacientes no obtuvo beneficio significativo (HR 1,13; IC 95%: 0,64-1,99; $p=0,6710$). Además, la tasa de respuesta fue más baja para la combinación en comparación con sunitinib (29% vs. 52%), y la SLP fue más corta (mediana de 15,3 vs. 25,1 meses, HR 2,17, IC 95%: 1,46-3,22). Por tanto, no se observó beneficio de la terapia de combinación en pacientes con riesgo favorable, por lo que este grupo de pacientes se excluyó de la indicación aprobada (29). No se dispone de datos de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con histología sin componente de células claras en CCR.

El tratamiento de combinación de nivolumab con ipilimumab en el estudio CA209214 se asoció con una menor frecuencia de EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (62,6% sunitinib frente a 45,7% nivolumab+ipilimumab), pero una mayor frecuencia de EA graves relacionados con el tratamiento (29,6% nivolumab con ipilimumab frente a 15,1% sunitinib) y EA graves de grado 3-4 (22,1% nivolumab+ipilimumab vs. 12,0% sunitinib), aunque la frecuencia general de EA independientemente de la causalidad fue

comparable entre los brazos del estudio. La menor tolerabilidad del tratamiento de combinación también se observa por la frecuencia relativamente alta interrupciones del tratamiento, si bien no se permitió la reducción de dosis del tratamiento con nivolumab ni con ipilimumab, y sí con sunitinib.

La combinación de nivolumab+ipilimumab mostró beneficio en todos los pacientes, si bien en los que presentan PD-L1 \geq 1% el beneficio parece ser mayor que en los que presentan PD-L1<1%. La mediana de la SG para los pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1% en el tumor no se alcanzó con la combinación nivolumab con ipilimumab y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,45; IC95%: 0,29-0,71). En pacientes con expresión de PD-L1 <1%, la mediana de SG fue de 34,7 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab, y de 32,2 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,73; IC95%: 0,56-0,96) (29).

El tratamiento combinado de nivolumab+ipilimumab presenta un perfil de seguridad muy distinto al de sunitinib, siendo mayor la frecuencia de reacciones adversas graves con la combinación, lo que podría ser indicativo de una posible mayor toxicidad. En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR (n = 547) con un seguimiento mínimo de 17,5 meses, las reacciones adversas más frecuentes (\geq 10%) fueron fatiga (48%), erupción (34%), prurito (28%), diarrea (27%), náuseas (20%), hipotiroidismo (16%), dolor musculoesquelético (15%), artralgia (14%), apetito disminuido (14%), pirexia (14%), vómitos (11%), hipertiroidismo (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2) (31).

Por su parte, cabozantinib ha mostrado eficacia en términos de SLP, en el tratamiento de pacientes con CCRa de células claras con riesgo intermedio/alto que no habían recibido tratamiento previo en un estudio de fase II aleatorizado y abierto frente a sunitinib (estudio A031203, CABOSUN) (33), mediana de SLP (variable principal del estudio) de 8,6 meses con cabozantinib vs. 5,3 meses con sunitinib (HR 0,48; IC95%: 0,31-0,74; p=0,0008), pero sin aumento estadísticamente significativo en SG (variable secundaria), mediana de 30,3 meses (IC 95%: 14,6-NE) con cabozantinib vs. 21 meses (IC 95%: 16,6-27) con sunitinib (HR 0,74; IC95%: 0,47-1,14; p=0,1700) tras una mediana de seguimiento de 28,9 meses. La TRO en el grupo de cabozantinib fue del 20% (IC95%: 12,0-30,8) y del 9% (IC 95%: 3,7-17,6) en el grupo de sunitinib (p =0,0406). No se observó ninguna respuesta completa al tratamiento en ninguno de los dos grupos. La toxicidad de cabozantinib en primera línea es consistente con la previamente conocida. Los efectos adversos más frecuentes con cabozantinib fueron diarrea (72%), hipertensión (56%), SEPP (42%), disminución del apetito (45%), disgeusia (41%), disminución del peso (31%), hipotiroidismo (22%), disfonía (21%), hipomagnesemia (21%) (33).

Tivozanib también está autorizado en CCRa en primera línea. En el ensayo pivotal AV-951-09-301 de tivozanib en primera línea, sorafenib fue el comparador utilizado (34). En este estudio se observó un aumento de la SLP (variable principal) en el grupo de tivozanib respecto a sorafenib de 3,6 meses (12,7 tivozanib vs. 9,1 meses sorafenib; p=0,037) (34). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento (28,2 meses tivozanib vs. 30,8 meses sorafenib; p=0,276). Este resultado podría estar condicionado por el cruce de pacientes en el estudio de extensión. La toxicidad de tivozanib en primera línea fue la esperada para un inhibidor de VEGF. Los efectos adversos más frecuentes con tivozanib fueron hipertensión (que afecta a casi la mitad de los pacientes) y cambios en la voz, cansancio y diarrea (que afectan a casi una cuarta parte de los pacientes) (34). Fueron más frecuentes en el brazo de sorafenib respecto a tivozanib la encefalopatía no infecciosa/delirio incluyendo síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (1,2% vs.

0,8%), trastornos hepáticos (10,1% vs. 8,1%), insuficiencia cardíaca (1,6% vs. 1,5%) y eritrodismesia palmoplantar (54,1% vs. 13,9%) (34).

Pazopanib es otro inhibidor de la angiogénesis por vía oral dirigido contra VEGFR, PDGFR y c-KIT. Su eficacia fue estudiada en un ensayo clínico de fase III aleatorizado 2:1 de pazopanib comparado con placebo, en pacientes con CCR de células claras metastásico o localmente avanzado, que no habían sido tratados previamente o que habían recibido una primera línea con citoquinas. En la subpoblación de pacientes sin tratamiento previo, la SLP fue de 11,1 meses con pazopanib vs. 2,8 meses con placebo (HR 0,40; IC 95%: 0,27-0,60; p<0,0001) y la mediana de SG fue de 22,9 meses y 20,5 meses para los pacientes aleatorizados en el brazo de pazopanib y placebo respectivamente (HR 0,91; IC95%: 0,71-1,16; p=0,224). Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron pazopanib en la fase de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de pazopanib (35). Las reacciones adversas más comunes (<10% de los pacientes) con pazopanib son la 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. Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico (36).

El estudio fase III de no inferioridad COMPARZ, comparó pazopanib con sunitinib en primera línea, y resultó no inferior en cuanto a SLP y SG. La SLP fue de 8,4 meses con pazopanib (IC 95%: 8,3-10,9) y de 9,5 meses con sunitinib (IC 95%: 8,3-11,1), HR 1,05; IC 95%: 0,90-1,22. La TRG fue mayor para pazopanib que para sunitinib (31% vs. 25%, p=0,03). La SG del grupo con pazopanib fue de 28,4 meses (IC95%: 26,2-35,6) y de 29,3 meses con sunitinib (IC95%: 25,3-32,5), HR 0,91; IC95%: 0,76-1,08, p=0,28. El perfil de seguridad de pazopanib y sunitinib fue diferente (35), así los pacientes tratados con pazopanib presentaron alteraciones de la función hepática, elevación de AST/ALT, decoloración del cabello e hipertensión de todos los grados, mientras que los pacientes tratados con sunitinib presentaron principalmente alteraciones hematológicas. En general, hubo menos episodios de reacciones adversas en el grupo de pazopanib; en concreto, el síndrome mano-pie, mielosupresión y estomatitis, mucositis y rash.

Un metaanálisis en red de tratamientos antiangiogénicos en pacientes naïve y pretratados para la variable SLP no mostró diferencias entre tivozanib, pazopanib y sunitinib, y sorafenib mostró un resultado inferior a sunitinib y tivozanib (37).

Temsirolimus, es un inhibidor específico de la proteína mTOR serina/treonina kinasa, cuya eficacia en primera línea de CCR metastásico se ha demostrado en pacientes con riesgo alto (38). El ensayo clínico 3066K1-304-WW fue un estudio de fase III, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado y abierto, en pacientes con CCR avanzado no tratado previamente. Los pacientes se asignaron al azar (1:1:1) a recibir IFN- α solo (n=207), temsirolimus solo (25 mg a la semana; n=209) o la combinación de IFN- α y temsirolimus (n=210). Temsirolimus 25 mg se asoció a una ventaja estadísticamente significativa frente al IFN- α en SG (variable principal) en el segundo análisis intermedio preespecificado (HR 0,73; p=0,0078), con medianas de supervivencia de 10,9 y 7,3 meses, respectivamente. Temsirolimus también se asoció a ventajas estadísticamente significativas frente al IFN- α en las variables secundarias de SLP, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT)

y tasa de beneficio clínico. Las reacciones más graves observadas con temsirolimus en los ensayos clínicos fueron reacciones de hipersensibilidad y a la perfusión (incluyendo algunas reacciones potencialmente mortales y mortales poco comunes), hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumonitis intersticial, hiperlipemia, hemorragia intracraneal, fallo renal, perforación intestinal, complicación en la curación de heridas y embolismo pulmonar. Basándose en los resultados de los estudios de fase III, los pacientes mayores pueden ser más susceptibles de padecer ciertas reacciones adversas, incluyendo edema facial, neumonía, derrame pleural, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, ageusia, mareos, infección del tracto respiratorio superior, mucositis y rinitis (38).

La IL-2 como monoterapia podría tener utilidad en pacientes seleccionados (buen estado general, tipo células claras, solo con metástasis pulmonares) pero la mayoría de los pacientes no toleran las dosis altas. Su elevada toxicidad y la aparición de tratamientos más efectivos, hace que prácticamente esté en desuso.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-A. En un ensayo clínico (BO17705) de fase III aleatorizado y doble ciego (n=649) en pacientes con CCR avanzado y/o metastásico, que comparaba bevacizumab + IFN- α con la monoterapia con IFN- α , la combinación aumentó significativamente la SLP (10,2 vs. 5,4 meses, HR 0,63; IC 95%: 0,52-0,75, $p < 0,0001$) y la TRO tumoral (31,4% vs. 12,8%, respectivamente, $p < 0,0001$) (39). Sin embargo, no aumentó significativamente la SG (objetivo principal; HR 0,91; IC 95%: 0,76-1,10, $p = 0,3360$). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN- α /placebo y 55% bevacizumab/IFN- α) recibieron tras el ensayo, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, que podrían tener impacto en los resultados de la SG (40).

No es posible establecer la eficacia o seguridad relativas de temsirolimus y la combinación de nivolumab más ipilimumab en pacientes de riesgo elevado, debido al diferente diseño de los respectivos estudios y a la falta de comparador común.

Se ha publicado una revisión sistemática y metanálisis en red de los ensayos clínicos más relevantes realizados en CCRa con tratamiento en primera línea en el que se incluyen las nuevas combinaciones aprobadas (41). En él se evaluaron 12 ensayos clínicos relevantes. De ellos, 12 habían comunicado resultados de SLP, 11 ensayos habían comunicado resultados de SG, 10 habían comunicado resultados de TRG, y 9 habían comunicado resultados de toxicidad. Una limitación del estudio es que combinan resultados para SG con diferentes tiempos de seguimiento, lo cual puede ser relevante si se tiene en cuenta que los resultados disponibles para la combinación de pembrolizumab más axitinib son inmaduros. Además, los resultados solo muestran comparaciones frente a sunitinib, por lo que es difícil una comparación estadísticamente adecuada de los fármacos más eficaces entre sí. En la población global del estudio, la combinación de nivolumab más ipilimumab y la combinación de pembrolizumab más axitinib, mostraron una SG superior a sunitinib. Aunque atezolizumab más axitinib (combinación no autorizada actualmente) no la alcanzó, para conocer la eficacia relativa de esta combinación frente a las dos anteriores, serían necesario el resultado específico de la comparación indirecta ajustada entre ellas, que el artículo no aporta. Para SLP, todas estas combinaciones, además de atezolizumab más bevacizumab y cabozantinib superan a sunitinib.

Avelumab en combinación con axitinib ha mostrado una mejor SLP en comparación con sunitinib en pacientes con CCR avanzado de células claras previamente no tratados, pero no en SG, covariable primaria con resultados aún inmaduros, lo que constituye una incertidumbre con respecto al beneficio a largo plazo.

CONCLUSIÓN

Avelumab en combinación con axitinib no ha mostrado mejorar la SG, aunque sí la SLP (RCIE) en comparación con sunitinib en pacientes PD-L1 > 1%, siendo ambas variables primarias en un estudio de fase III aleatorizado, no ciego en CCR avanzado de células claras sin tratamiento previo. La variable secundaria de SLP en población global también mostró beneficio. La TRO (RCIE) fue más favorable en el brazo de avelumab con axitinib que en el de sunitinib (52,5 vs. 27,3%) independientemente de la expresión de PD-L1, y la SLP2 fue más prolongada en la población total del estudio (HR 0,55, IC 95%: 0,440-0,688), sin que se constatará un efecto negativo del tratamiento de primera línea con la combinación de avelumab y axitinib en el beneficio posterior de los tratamientos de segunda línea.

El perfil de toxicidad de la combinación de avelumab con axitinib en pacientes con CCRa en primera línea, es diferente al de sunitinib y más desfavorable, con mayor frecuencia de EA graves (34,6% y 28,7%), EA graves relacionados con el tratamiento (17,1% y 13%), EA inmunorrelacionados (38,9% vs. 5%), EA inmunorelacionados ≥ 3 (9% vs. 0,2%) y muertes por EA (0,8% vs. 0,2%), con avelumab en combinación con axitinib que con sunitinib, lo que podría indicar una mayor toxicidad. La menor tolerabilidad del tratamiento de combinación también se observa en la frecuencia relativamente alta interrupciones del tratamiento (22,9% vs. 18,6%), si bien en el estudio pivotal se permitieron ajustes de dosis de axitinib y sunitinib en función de la tolerancia, no permitiéndose con avelumab. Se notificaron 3 casos de miocarditis fatal y casos de pancreatitis agudas que no habían sido previamente informados. Los datos de seguridad de la combinación a largo plazo no están disponibles y por el momento no se dispone de datos de calidad de vida. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (62,8%), hipertensión (49,3%), fatiga (42,9%), náuseas (33,5%), disfonía (32,7%), disminución del apetito (26,0%), hipotiroidismo (25,2%), tos (23,7%), cefalea (21,3%), disnea (20,9%) y artralgias (20,9%).

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 independientemente del grupo pronóstico, la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con pronóstico intermedio y mal pronóstico o temsirolimus en pacientes con mal pronóstico. No se dispone de comparaciones directas de la combinación de avelumab con axitinib con otras alternativas aprobadas diferentes a sunitinib, ya sea en combinación o en monoterapia. La heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta.

No hay evidencia específica acerca del beneficio de continuar el tratamiento con avelumab en combinación con axitinib después de progresión radiológica confirmada, ni se dispone de datos en pacientes con metástasis cerebrales no controladas, en pacientes con enfermedad autoinmune activa, pacientes con ECOG ≥ 2 , ni sobre el uso en pacientes con histología sólo de células no claras en primera línea de CCR.

Actualmente no se dispone de un biomarcador predictor de respuesta validado para el CCRa.

Por el momento, la combinación de avelumab y axitinib no constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de primera línea del carcinoma renal de células claras avanzado hasta que no se disponga de los datos maduros de SG, considerando que se dispone de otras opciones que aumentan significativamente la SG.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para la combinación de Bavencio® (avelumab) con axitinib en la indicación de tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
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/info-tiposcancer/genitourinario/renal>. [Acceso enero 2020].
5. Informe Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de evaluación de axitinib en combinación con pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_DE_AXITINIB_EN_COMBINACION_CON_AVELUMAB_PARA_RENAL.pdf. (Consultado: marzo 2020)
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_NIVOLUMAB_IPILIMUMAB.pdf.
8. 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-CLINICASOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Versión 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
10. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR 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*. 2009; 1;27(34):5794-9.
11. Medina López RA, Conde Sánchez JM, Congregado Ruiz CB, González Resina R, Mármol Navarro S, Torrubia Romero FJ. Factores pronósticos del carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas* 2009;33(5):575-583. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/aue/v33n5/v33n5a15.pdf>.
12. Hudes et al. NCCN Task Force Report: Optimizing Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma With Molecular Targeted Therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 February; 9(01):S1-29.
13. Lam JS, et al. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol Berl*. 2005;23(3):202-12
14. Méndez-Vidal MJ, Martínez Ortega E, Montesa Pino Á, Pérez Valderrama B, Viciano R. Management of adverse events of targeted therapies in normal and special patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev Dordr*. 2012;31:S19-27.
15. Porta C, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med*. diciembre de 2014;3(6):1517-26
16. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
17. European Public Assessment Report (EPAR) de Bavencio® (avelumab). Assessment Report Variation II/0009. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
18. Ficha técnica de Bavencio® (avelumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf. [Acceso marzo 2020].
19. Ficha técnica de Inlyta® (axitinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12777002/FT_12777002.pdf. [Acceso marzo 2020].
20. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1103-1115. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816047>.
21. Grief B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new Horizons. *Br J Cancer*. 2016;115:505-16.
22. Heng YC, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-48.
23. European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda® (pembrolizumab). Assessment Report Variation II/0069. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso enero 2020]
24. Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, et al. SEOM clinical guidelines for treatment of kidney cancer (2019). *Clin Transl Oncol* (2020) doi.org/10.1007/s12094-019-02285-7.
25. 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):706-720. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations 2. Published: 26 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee.
26. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Montes SF-P, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology*. 2019;22:pii: S0302-2838(19)30152-6.
27. Albiges L, Powles T, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-

- line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019;76:151-156
28. Pérez-Valderrama B, Arranz Arja JA, Rodríguez Sánchez A, et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol* 2016; 27(4):706-11.
 29. Informe público de evaluación (EPAR), variación de Opdivo® (nivolumab) EMEA/H/C/WS1278. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 30. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2018;378(14):1277-90.
 31. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf.
 32. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en cáncer de células renales en primera línea. Disponible en:
 33. Informe público de evaluación (EPAR), variación 3 de Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 34. European Public Assessment Report de Fotivda® (tivozanib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 35. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib vs. sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31
 36. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628001/FT_10628001.html.pdf.
 37. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Briceño-Casado MDP, Sánchez-Hidalgo C, Alarcón de la Lastra-Romero C, Fénix-Caballero S, et al. Network meta-analysis of first-line antiangiogenic drugs in advanced renal cell carcinoma. *EJHP* 2019;26(Suppl1): A24
 38. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl Med*. 2007;356:2271-81.
 39. Ficha técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf.
 40. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28:2144-50.
 41. Hahn AW, Klaasen Z, Agarwal N, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *Eur Urol Oncol* 2019;2(6):708-15.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.