

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 06/2022. V1

Fecha de publicación: 01 de febrero de 2022¹

El cáncer de células renales (CCR) (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) 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 caucásica. 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 (5) se estimó un total de 7.331 casos nuevos de CCR.

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, por lo que optimizar el tratamiento de estos pacientes es uno de los objetivos primordiales.

Actualmente, el tratamiento establecido para el CCRa incluye nefrectomía citorréductora 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 la eficacia de los tratamientos (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 sin tratamiento previo 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, 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).

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

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

En este informe se analiza la indicación de pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado (CCRa) en adultos (17).

La dosis recomendada de pembrolizumab como parte de un tratamiento en combinación es 200 mg cada 3 semanas (c3s), administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (18). Axitinib se administra por vía oral a la dosis de 5 mg cada 12 horas, con o sin alimentos. Cuando axitinib se usa en combinación con pembrolizumab, se puede considerar el escalado de dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg, a intervalos de seis semanas o más (19). La primera dosis de axitinib empieza el mismo día que pembrolizumab o al día siguiente.

Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes que han experimentado previamente miocarditis relacionada con el sistema inmunitario.

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de las células T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (18).

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosina quinasa 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 inhibe la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF (19).

Eficacia (17, 18, 20)

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico, no tratado previamente, provienen principalmente de los resultados del primer análisis intermedio (IA1) del ensayo clínico de fase III actualmente en curso KEYNOTE-426 aleatorizado y abierto y de 3 estudios de soporte, un estudio de fase Ib (KEYNOTE-035) de búsqueda de dosis, la cohorte A del estudio de fase II KEYNOTE-427 de pembrolizumab en monoterapia y del estudio A4061051 de axitinib en monoterapia (17).

Ensayo clínico pivotal KEYNOTE-426

En el estudio pivotal KEYNOTE-426 de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con principio activo, los pacientes con CCRa con un componente de células claras, con o sin características sarcomatoides, no tratado previamente, fueron aleatorizados para recibir pembrolizumab en combinación con axitinib o sunitinib en monoterapia, independientemente del estado de expresión de PD-L1 en el tumor y de las categorías de grupos de riesgo del Consorcio Internacional de la Base de Datos de CCR metastásico (*International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC, por sus siglas en inglés).

La población evaluada para la eficacia incluyó pacientes mayores de 18 años, con confirmación histológica de CCR avanzado o

metastásico (estadio IV según el sistema de estadificación *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo para el CCRa (excepto una terapia adyuvante o neoadyuvante para un CCR completamente resecable siempre que hubiera finalizado 12 meses antes de la aleatorización), índice de *Karnofsky Performance Score* (KPS) $\geq 70\%$ en los 10 días previos a la aleatorización, con al menos una lesión tumoral medible según criterios RECIST 1.1, con adecuado estado funcional y con muestra tumoral disponible para el estudio de biomarcadores. Se excluyeron del estudio los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriese inmunosupresión, aquellos pacientes con cirugía mayor en las 4 semanas previas a la aleatorización, radioterapia en las 2 semanas previas, o que no se hubiesen recuperado de los EA del tratamiento previo. Los pacientes con metástasis activas del SNC conocidas y/o meningitis carcinomatosa también fueron excluidos del estudio, si bien, los pacientes con metástasis cerebrales estables pudieron participar en el estudio. Los pacientes con alteraciones gastrointestinales clínicamente significativa o con QTc ≥ 480 msec fueron excluidos, así como pacientes con antecedentes cardiovasculares en los 12 meses previos (infarto de miocardio, angina de pecho inestable, angioplastia cardíaca o colocación de stent, bypass coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV según los criterios de la New York Heart Association (NYHA), pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio). También se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en los 6 meses previos, pacientes con hipertensión mal controlada, si cicatrización inadecuada de heridas, con trastorno hemorrágico activo u otro historial de episodios hemorrágicos significativos en los 30 días previos o hemoptisis en las 6 semanas previas a la aleatorización.

La aleatorización se estratificó por categorías de riesgo (pronóstico favorable vs. intermedio vs. mal pronóstico o de alto riesgo) y región geográfica (Norteamérica vs. Europa Occidental vs. "resto del mundo").

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

1. Brazo experimental: pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa c3s y axitinib 5 mg BID por vía oral. Los pacientes que toleraron axitinib 5 mg BID durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin acontecimientos adversos de grado ≥ 2 relacionados con el tratamiento con axitinib y con presión arterial bien controlada ($\leq 150/90$ mmHg), se les permitió el incremento de dosis a 7 mg BID. El mismo criterio se siguió para el incremento de dosis de axitinib a 10 mg BID. Axitinib podía interrumpirse o reducirse a 3 mg BID y posteriormente a 2 mg BID para controlar la toxicidad (ciclos de 21 días). Axitinib se suspendió definitivamente si los sujetos no podían tolerar 2 mg BID. Se permitió interrumpir el tratamiento con axitinib o reducir la dosis en caso de toxicidad de forma independiente a pembrolizumab. El tratamiento podría continuar con un solo fármaco si el otro se suspendía por reacciones adversas.
2. Brazo control: sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas sin tratamiento (ciclos de 42 días). Se pudo interrumpir la dosis y/o modificarse en función de la seguridad y la tolerabilidad individual (aumentando o disminuyendo 12,5 mg).

El tratamiento con pembrolizumab y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1, verificada mediante revisión central independiente y enmascarada (RCIE) o confirmada por el investigador, toxicidad inaceptable o, en el caso de pembrolizumab, hasta un máximo de 24 meses (35 dosis). Se permitió la administración de pembrolizumab y axitinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por criterios RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. En caso de respuesta completa

(RC) confirmada y un mínimo de 8 ciclos de tratamiento (~ 24 semanas) en el brazo de pembrolizumab más axitinib, o tras haber recibido 4 ciclos de tratamiento (~ 24 semanas) en el brazo de sunitinib, el tratamiento podía suspenderse a criterio del investigador.

Se realizó la evaluación del estado tumoral en el estado basal, después de la aleatorización en la semana 12, posteriormente, cada 6 semanas en adelante hasta la semana 54 y luego, cada 12 semanas en adelante. Se realizaron pruebas de laboratorio de bioquímica y hematología en cada ciclo.

Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluadas mediante revisión central independiente y enmascarada (RCIE) usando los criterios RECIST 1.1. Las principales variables secundarias de eficacia fueron la TRG y duración de la respuesta (DR) evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1., la tasa de control de la enfermedad (TCE), la tasa de SLP por RECIST 1.1 según RCIE a los 12, 18 y 24 meses y las tasas de SG a los 12, 18 y 24 meses, el perfil de seguridad y la tolerabilidad y cambios en las escalas de calidad de vida relacionados con la salud (CVRS) EORTC QLQ-C30 desde el nivel basal. Como variables exploratorias la SLP, TRG, DR, TCE por criterios RECIST modificados (irRECIST) por RCIE.

Se incluyeron 861 pacientes, 432 en el brazo de pembrolizumab en combinación con axitinib (pembrolizumab+axitinib) y 429 en el brazo de sunitinib. El corte de datos para el primer análisis intermedio (IA1) fue el 24 de agosto de 2018, y la actualización posterior con fecha de 2 de enero de 2019, proporcionan los resultados de eficacia.

Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 26 a 90); 38% eran ≥ 65 años (39,8% brazo de pembrolizumab+axitinib vs. 35,2% brazo de sunitinib); 73% hombres; 79% blancos y 16% asiáticos; 80% con una puntuación KPS de 90-100 y un 20% con un KPS de 70-80; la distribución de pacientes según categorías de riesgo del IMDC fue 31,2% pronóstico favorable, 56,2% pronóstico intermedio y 12,5% mal pronóstico. Un 60,5% de los pacientes presentaban expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 . El 72,1% de los pacientes presentaban metástasis pulmonares, 93,4% CCR de células claras, el 12,2% presentaban características sarcomatoides, el 54,5% presentaba CCR recurrente y en el 45,5% el CCR era de nuevo diagnóstico. El 50,6% de los pacientes presentaba enfermedad estadio IV al inicio, un 9,4% había recibido radioterapia previa y el 83% con nefrectomía. Un 72,9% de los pacientes presentaban ≥ 2 órganos afectados en el brazo de pembrolizumab+axitinib vs. 77,2% en el brazo de sunitinib. Aproximadamente el 15% de los pacientes en ambos brazos presentaban metástasis hepáticas. Las características demográficas y de la enfermedad (KPS, categoría de riesgo IMDC, estado PD-L1, lugar de las metástasis, número de órganos afectados, CCR recurrente/recién diagnosticado, estadio del CCR) estuvieron bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

A fecha de corte de datos (24-Agosto-2018), el 59% vs. 43,1% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab+axitinib y brazo de sunitinib respectivamente continuaban recibiendo tratamiento, un 12,1% vs. 13,4% habían suspendido el tratamiento por EA, un 2,8% vs. 3,8% suspendieron el tratamiento por progresión clínica, mientras que un 21% vs. 33,2% lo fue por progresión de la enfermedad, y en un 3,5% vs. 4,5% lo fue por decisión del paciente, respectivamente. La proporción de pacientes que suspendieron pembrolizumab o axitinib (con o sin interrupción del otro fármaco) fue similar. Un 14,8% en el brazo de pembrolizumab+axitinib vs. 24,2% en el brazo de sunitinib habían abandonado el estudio y un 13,7% vs. 22,1%, respectivamente, habían fallecido.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población de ITT. Se estimó el tamaño de muestra para un HR de 0,75 en SG con una potencia del 80% y un error alfa unilateral del 0,023. En SLP, la

muestra permitiría obtener una potencia del 99% con error alfa unilateral del 0,002 para detectar un HR de 0,6.

Los resultados de las variables principales de eficacia del primer análisis intermedio preespecificado (IA1) en la población ITT, con un seguimiento de 13,2 meses (rango: 0,1 a 21,5 meses) en el brazo de pembrolizumab+axitinib y 12,1 meses (rango: 0,4 a 22,0 meses) en el brazo de sunitinib, se muestran en la Tabla 1. La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos (HR 0,53; IC 95%: 0,38-0,74; $p=0,00005$). La probabilidad de supervivencia a 12 meses fue del 89,9% (IC 95%: 86,4-92,4) con pembrolizumab+axitinib y del 78,3% (IC 95%: 73,8-82,1) en el brazo de sunitinib y la estimación a los 18 meses fue del 82,3% (IC 95%: 77,2-86,3) y del 72,1% (IC 95%: 66,3-77,0), respectivamente. La mediana de SLP fue de 15,1 meses (IC 95%: 12,6-17,7) en el grupo de pembrolizumab+axitinib y de 11 meses (IC 95%: 8,7-12,5) en el grupo de sunitinib (HR 0,69; IC 95%: 0,56-0,84; $p=0,00012$). En las Figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP, respectivamente.

Tabla 1: Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-426 fecha corte datos 24-Agosto-2018 (IA1) (18)

Variable	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
SG		
Número de acontecimientos (%)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzada (ND, ND)	No alcanzada (ND, ND)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) ¹ (IC del 95%)	0,53 (0,38, 0,74)	
Valor de p ¹	0,00005	
SLP²		
Número de acontecimientos (%)	183 (42%)	213 (50%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15,1 (12,6, 17,7)	11,0 (8,7, 12,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) ¹ (IC del 95%)	0,69 (0,56, 0,84)	
Valor de p ¹	0,00012	
Tasa de respuesta global		
TRG ³ (IC del 95%)	59 (54, 64)	36 (31, 40)
Respuesta completa	6%	2%
Respuesta parcial	53%	34%
Valor de p ¹	< 0,0001	
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,4+, 18,2+)	15,2 (1,1+, 15,4+)
Número (%) de pacientes con duración ≥ 6 meses	161 (88%)	84 (81%)
Número (%) de pacientes con duración ≥ 12 meses	58 (71%)	26 (62%)

¹ Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado
² Basado en la prueba de orden logarítmico estratificado
³ Evaluado mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1
⁴ Basado en los pacientes con una mejor respuesta global de respuesta completa o parcial confirmadas
⁵ Basado en el método de Miettinen y Numminen estratificado por grupo de riesgo de IMDC y región geográfica
⁶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier
 ND = no disponible

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento. Ensayo KEYNOTE-426 (población por intención de tratar). Fecha corte de datos de 24-agosto-2018 (17)

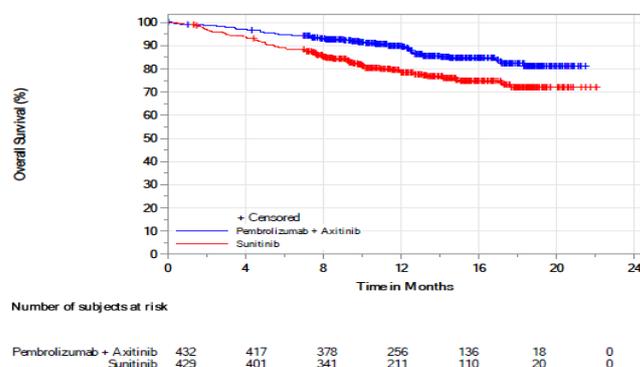
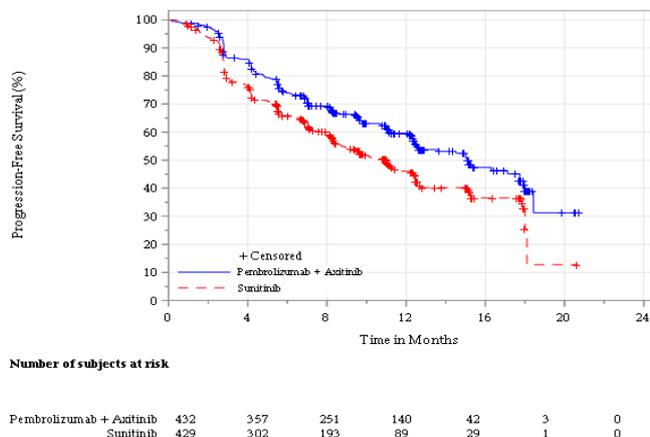
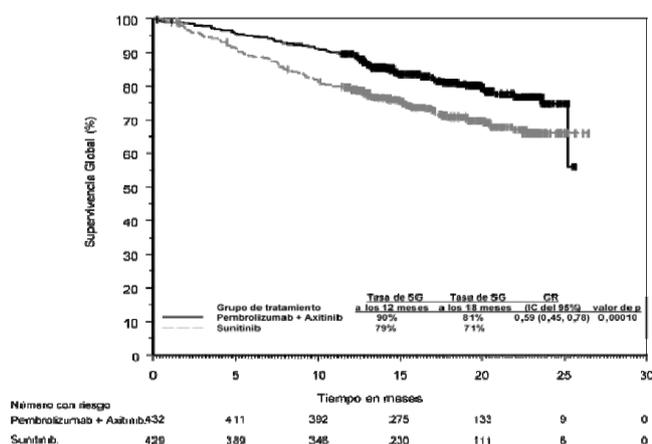


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento. Ensayo KEYNOTE-426 (población con intención de tratar). Fecha corte de datos 24-agosto-2018 (17)



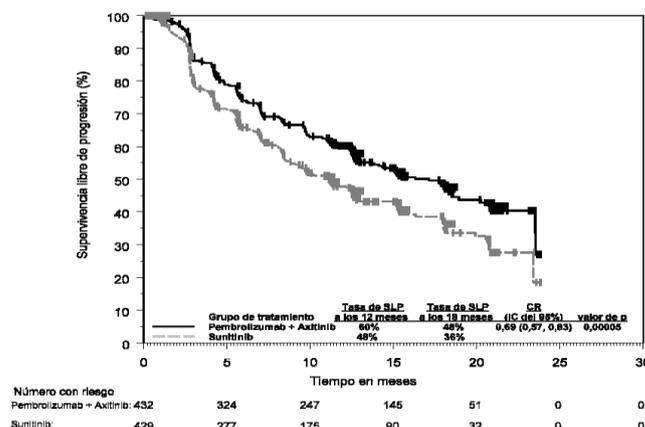
Se proporcionaron datos de eficacia actualizados, con fecha de corte del 2 de enero de 2019, tras una mediana de seguimiento de 16,6 meses (rango: 0,1 a 26,3 meses). La mediana de seguimiento en la población ITT fue de 17,4 meses (rango: 0,1-25,6) en el brazo de pembrolizumab+axitinib y de 15,7 meses (rango: 0,4-26,3) en el brazo de sunitinib. El HR de SG en la población total fue de 0,59 (0,45-0,78) con un 19,4% de eventos en el brazo de la combinación y un 28,4% en el brazo de sunitinib. La SG a los 12 meses fue del 89,5% (IC 95%: 86,2-92,1) con la combinación y del 78,8% (IC 95%: 74,7-82,4) con sunitinib. A los 18 meses, la SG fue del 81,0% (IC 95%: 76,7-84,6) con la combinación y del 70,7% (IC 95%: 65,8-75,1) con sunitinib. Para las categorías de riesgo del IMDC, el HR de la SG fue de 0,94 (IC 95%: 0,43-2,07) para el grupo de pronóstico favorable, HR de 0,52 (IC 95%: 0,36-0,75) para el grupo de pronóstico intermedio, y HR de 0,50 (IC 95%: 0,29-0,87) para el grupo de mal pronóstico. En cuanto a la SLP, se obtuvo una mediana de 17,1 meses para pembrolizumab con axitinib y de 11,1 meses con sunitinib, HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,83, p<0,00005). En las Figuras 3 y 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP con 4 meses adicionales de seguimiento (fecha corte datos de 2-enero-2019).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento. Ensayo KEYNOTE-426 (población con intención de tratar)*. Fecha corte de datos de 2-enero-2019 (18)



*El valor de p es nominal. Ver Tabla 1 para el valor de p del ensayo inferencial de la SG basado en el análisis intermedio preespecificado, donde se ha alcanzado la significación estadística.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento. Ensayo KEYNOTE-426 (población con intención de tratar)* Fecha de corte de datos de 2-enero-2019 (18)



*El valor de p es nominal. Ver Tabla 1 para el valor de p del ensayo inferencial de la SLP basado en el análisis intermedio preespecificado, donde se ha alcanzado la significación estadística.

En cuanto a los resultados de las variables secundarias del estudio, la TRG fue del 59,3% (IC 95%: 54,5-63,9) en el grupo de pembrolizumab+axitinib y del 35,7% (IC 95%: 31,1-40,4) en el grupo de sunitinib (p<0,001). El 5,8% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab+axitinib y el 1,9% en el grupo de sunitinib tuvieron respuesta completa (RC). La mediana de DR no se alcanzó en el brazo de pembrolizumab+axitinib (rango 1,4+ a 18,2+ meses), y la mediana de DR fue de 15,2 meses (rango 1,1+ a 15,4+) en el brazo de sunitinib. El porcentaje estimado de pacientes con una respuesta mantenida a un año fue del 70,6% en el grupo de pembrolizumab+axitinib y del 61,6% en el grupo de sunitinib.

Si se revisan los tratamientos posteriores que recibieron los pacientes, se observa un menor porcentaje en el grupo de pembrolizumab y axitinib en comparación con el grupo de sunitinib, que recibió tratamiento posterior para el CCR. El tratamiento posterior más frecuente administrado en el grupo de pembrolizumab+axitinib fue un inhibidor VEGF/VEGFR (principalmente cabozantinib, sunitinib, axitinib o pazopanib), con una frecuencia similar al grupo de sunitinib. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de sunitinib recibieron un inhibidor del punto de control PD-1 o PD-L1 (principalmente nivolumab) como terapia posterior en comparación con el grupo pembrolizumab+axitinib.

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 1 o CPS < 1 y de pacientes con categorías de riesgo del IMDC favorable, intermedio o alto. Un 59,3% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab+axitinib vs. un 61,7% en el brazo de sunitinib presentaron una proporción de marcador tumoral CPS ≥ 1 . El 32% de los pacientes del brazo de pembrolizumab+axitinib vs. 31% en el brazo de sunitinib presentaron riesgo favorable según las categorías de riesgo del IMDC, un 55% vs. 57%, respectivamente presentaron riesgo intermedio y un 13% vs. 12%, respectivamente, presentaron riesgo alto o mal pronóstico. Se observaron beneficios en la SG y la SLP independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La Tabla 2 resume los resultados de las variables de eficacia según grupo de riesgo del IMDC del análisis intermedio preespecificado.

Tabla 2: Resultados de eficacia en el estudio KEYNOTE-426 según grupo de riesgo del IMDC (18)

Variable	Pembrolizumab + Axitinib N = 432	Sunitinib N = 429	Pembrolizumab + Axitinib frente a Sunitinib
SG	Tasa de SG a los 12 meses, % (IC del 95%)		HR de SG (IC del 95%)
Favorable	95,2 (89,6, 97,9)	93,8 (87,4, 97,0)	0,64 (0,24, 1,68)
Intermedio	92,1 (84,7, 96,0)	76,7 (70,6, 81,8)	0,53 (0,35, 0,82)
Deficiente	70,3 (56,1, 80,7)	45,2 (30,0, 59,3)	0,43 (0,23, 0,81)
SLP	Mediana (IC del 95%), meses		HR de SLP (IC del 95%)
Favorable	17,7 (15,2, ND)	12,7 (11,5, ND)	0,81 (0,53, 1,24)
Intermedio	14,5 (12,4, 18,0)	9,5 (8,0, 12,5)	0,69 (0,53, 0,90)
Deficiente	4,9 (2,9, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,58 (0,35, 0,94)
TRG confirmada	% (IC del 95%)		Diferencia en la TRG, % (IC del 95%)
Favorable	66,7 (58,1, 74,5)	49,6 (40,8, 58,5)	17,0 (5,3, 28,4)
Intermedio	59,2 (52,7, 65,5)	33,7 (27,9, 40,0)	25,5 (16,7, 33,9)
Deficiente	41,1 (28,1, 55,0)	9,6 (3,2, 21,0)	31,5 (15,7, 46,2)

ND = no disponible

La Tabla 3 resume los resultados de las variables de eficacia según subgrupos de pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una proporción de marcador tumoral CPS ≥ 1 o CPS < 1 .

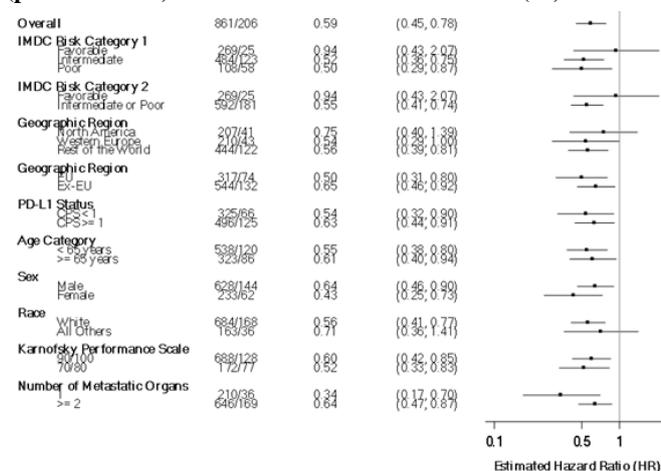
Tabla 3: Resultados de eficacia en el estudio KEYNOTE-426 según subgrupos de pacientes por grupos de riesgo de IMDC y expresión tumoral PD-L1 CPS ≥ 1 o CPS < 1 (21)

Subgroup (No. Patients in Pembrolizumab-Axitinib Group/No. Patients in the Sunitinib Group)	12-month Overall Survival Rates (95% CI)		Median Progression-Free Survival (95% CI)	
	Pembrolizumab-Axitinib	Sunitinib	Pembrolizumab-Axitinib	Sunitinib
PD-L1 combined positive score ≥ 1 (243/254)	90.1% (85.5-93.3)	78.4% (72.4-83.2)	15.3 mo (12.6-NE)	8.9 (7.6-11.3)
HR (95% CI)	0.54 (0.35-0.84)		0.62 (0.47-0.80)	
< 1 (167/158)	91.5% (85.8-95.0)	78.3% (70.6-84.2)	15.0 mo (12.4-NE)	12.5 mo (11.0-NE)
HR (95% CI)	0.59 (0.34-1.03)		0.87 (0.62-1.23)	

HR: hazard ratio; NE: no estimable;

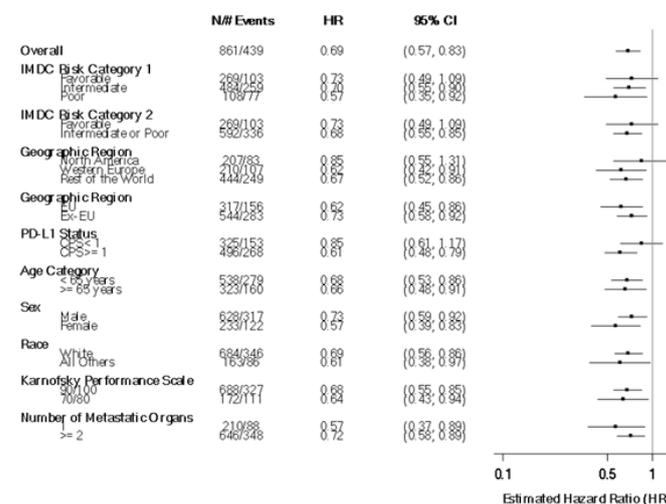
En las Figuras 5 y 6 se muestran el Forest-plot de SG y SLP, respectivamente, a fecha de corte de datos de la actualización de 02-enero-2019.

Figura 5: Forest-Plot razón de riesgo de SG por subgrupos (población ITT). Fecha corte datos 02-enero-2019 (17)



Based on Cox regression model treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Geographic Region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World). Subjects with PD-L1 not evaluable are not included in the subgroup analysis.

Figura 6: Forest-Plot de la razón de riesgo de SLP por subgrupos basada en la RCIE según criterios RECIST 1.1 (población ITT). Fecha corte datos 02-enero-2019 (17)



Based on Cox regression model treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Geographic Region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World).

Subjects with PD-L1 not evaluable are not included in the subgroup analysis. Database Cutoff Date: 02Jan2019.

Se realizó también análisis en pacientes con CCR con características sarcomatoides. Debido al pequeño tamaño de muestra en ambos grupos de tratamiento y al limitado número de eventos en el momento del corte de datos, no se puede realizar un análisis significativo de la SG y de la SLP en los pacientes con características sarcomatoides. Si bien, los resultados parecen ser consistentes con la población ITT (18).

CCR recurrente vs. CCR recién diagnosticado

Para la SG, los HR (IC 95%) fueron 0,43 (0,26-0,73) y 0,65 (0,42-0,99) para los subgrupos con enfermedad recurrente y de diagnóstico reciente, respectivamente. Para la SLP, los HR (IC 95%) fueron 0,74 (0,55-0,99) y 0,66 (0,50-0,87) para los subgrupos con enfermedad recurrente y de diagnóstico reciente, respectivamente. Estos resultados muestran un efecto del tratamiento comparable en SG y SLP en ambos subgrupos.

Tratamiento anticancerígeno posterior para CCR en pacientes que interrumpieron el tratamiento por efectos adversos

A partir del corte de datos del 02-enero-2019, el 15,2% de los pacientes del brazo de pembrolizumab+axitinib y el 14,4% de los pacientes en el brazo de sunitinib habían suspendido el(los) tratamiento(s) del estudio debido a efectos adversos (EA). El 50% de los pacientes que suspendieron pembrolizumab+axitinib por cualquier motivo recibieron un tratamiento anticancerígeno posterior. Cuarenta y un pacientes en el grupo de pembrolizumab+axitinib que suspendieron el(los) tratamiento(s) del estudio debido a algún EA, no recibieron otros tratamientos para el cáncer, 24 pacientes continuaban vivos y 17 habían muerto; de los 31 pacientes del grupo de sunitinib que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a un AE y no recibieron más tratamientos contra el cáncer, 13 pacientes seguían vivos y 18 habían muerto.

Resultados informados por el paciente (PRO)

En el grupo de pembrolizumab+axitinib, los PRO se evaluaron el día 1 de cada ciclo. En el grupo de sunitinib, los PRO se evaluaron en los días 1 y 29 de cada ciclo hasta el ciclo 4, luego en el día 1 de cada ciclo posterior después del período de tratamiento de 2 semanas de descanso. Las tasas de cumplimiento de los cuestionarios EORTC

QLQ-C30 y EQ-5D-3L fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

No hubo diferencias clínicamente significativas desde el inicio hasta la semana 30 en el estado de salud global/puntuación de calidad de vida del cuestionario EORTC QLQ-C30 en ninguno de los brazos de tratamiento. Se observó empeoramiento desde el inicio hasta la semana 30 en la escala de síntomas para la diarrea en el grupo de pembrolizumab+axitinib en comparación con el grupo de sunitinib. La diarrea es un EA asociado con pembrolizumab y axitinib.

Seguridad (17, 18, 20)

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con axitinib en el tratamiento del CCRa en primera línea procede del primer análisis intermedio (24-agosto-2018) del estudio KEYNOTE-426, tras una mediana de seguimiento de 12,8 meses (rango: 0,1-22,0). La proporción de sujetos con >6 meses o >12 meses de tratamiento fue mayor en el brazo de pembrolizumab + axitinib (77,9% y 40,3%, respectivamente) que en el brazo de sunitinib (63,5% y 25,4%, respectivamente). El número medio de administraciones de pembrolizumab en el brazo de pembrolizumab + axitinib fue de 13,8 + 8,04.

Los EA se relacionaron con el tratamiento en el 96,3% de los pacientes del brazo de pembrolizumab+axitinib y en el 97,6% del brazo de sunitinib, siendo los notificados con mayor frecuencia (> 30%) para el grupo de pembrolizumab+axitinib vs. sunitinib: diarrea (49% vs. 41%), hipertensión (41,7% vs. 43,3%), hipotiroidismo (31,5% vs. 28%), fatiga (30,3% vs. 33,4%), síndrome de eritrodismesia palmo-plantar (SEPP) (27,7% vs. 39,5%) y disgeusia (9,3% vs. 30,4%). La combinación está asociada con una mayor frecuencia de algunos EA relacionados con el fármaco en comparación con lo observado previamente con la monoterapia como diarrea, hipotiroidismo, aumento de la enzima alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fatiga, náuseas, proteinuria, artralgia e hipertiroidismo.

Los EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento se dieron en el 62,9% de los pacientes del brazo de pembrolizumab+axitinib (56,9% relacionados con axitinib, 37,1% con pembrolizumab y 26,1% con ambos compuestos) vs. 58,1% en el brazo de sunitinib, siendo más frecuentes (> 5%) para el grupo de pembrolizumab+axitinib vs. sunitinib: hipertensión (21,2% vs. 18,4%), aumento de ALT (12,1% vs. 2,6%), aumento de AST (6,8% vs. 1,6%), diarrea (7,2% vs. 4,5%), SEPP (5,1% vs. 3,5%), disminución del recuento de plaquetas (0,2% vs. 7,3%), disminución del recuento de neutrófilos (0,2% vs. 6,8%), neutropenia (0,2% vs. 6,6%) y trombocitopenia (0% vs. 5,2%).

Hubo más pacientes en el brazo de pembrolizumab+axitinib en comparación con el brazo de sunitinib con EA graves (40,3% vs. 31,3%, respectivamente), siendo los más frecuentes en el grupo de pembrolizumab+axitinib, la diarrea (2,8%), insuficiencia renal aguda (1,6%), aumento de ALT y deshidratación (1,4% cada una) y aumento de AST, disfunción hepática y neumonitis (1,2% cada una), mientras que en el brazo de sunitinib fueron la neumonía (2,4%), embolia pulmonar (1,6%) y la deshidratación e hiponatremia (1,2% cada una).

Los EA graves relacionados con el tratamiento se informaron en el 23,8% de los pacientes del brazo pembrolizumab+axitinib vs. 14,1% en el brazo de sunitinib, y los más frecuentes en el grupo de pembrolizumab+axitinib fueron: diarrea (1,9%), aumento de ALT y AST (1,4% y 1,2%, respectivamente) y neumonitis (1,2%).

A fecha de corte de datos del estudio KEYNOTE-426, una menor proporción de pacientes en el brazo de pembrolizumab+axitinib (11 pacientes, 2,6%) había fallecido en comparación con el brazo de sunitinib (15 pacientes, 3,5%) y estuvieron relacionadas con el tratamiento del estudio en 4 (0,9%) pacientes del brazo de pembrolizumab+axitinib y en 9 (1,6%) pacientes del brazo de

sunitinib. En el grupo de pembrolizumab+axitinib, las causas de muerte fueron: paro cardíaco, miastenia gravis, miocarditis, fascitis necrosante, mieloma de células plasmáticas, neumonitis, embolia pulmonar, trombosis pulmonar e insuficiencia respiratoria (un caso cada uno).

En el brazo de pembrolizumab+axitinib, la proporción de EA de especial interés (EAEI) fue más frecuente que en el brazo de sunitinib (51,3% vs. 36,2%, respectivamente), así como los EAEI de grado 3-5 (10,7% vs. 1,9%). También los EAEI relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el brazo de pembrolizumab+axitinib que en el brazo de sunitinib (47,1% vs. 32,2%), así como los EAEI de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (8,9% vs. 1,2%) y EAEI graves (7,9% vs. 1,2%), EAEI que llevaron a la modificación de la dosis (17% vs. 3,1%) y los que llevaron a suspender el tratamiento por estar relacionados con el mismo (5,4% vs. 0,9%). Tres pacientes (0,7%) en el brazo de pembrolizumab+axitinib y un paciente (0,2%) en el brazo de sunitinib fallecieron por EAEI relacionados con el tratamiento (por miastenia gravis, miocarditis y neumonitis en el brazo de pembrolizumab+axitinib y por hepatitis fulminante en el brazo de sunitinib). Las modificaciones de dosis y la interrupción del tratamiento debido a EAEI fueron más frecuentes con pembrolizumab+axitinib que con sunitinib y también respecto a pembrolizumab en monoterapia. Hubo una diferencia >2% en las frecuencias de EAEI entre los brazos del estudio para la insuficiencia suprarrenal (3,0% vs. 0,2% en los grupos de pembrolizumab-axitinib y sunitinib respectivamente), hepatitis (2,8% vs. 0,5%), hipertiroidismo (12,8% vs. 3,8%), neumonitis (2,8% vs. 0,2%) y tiroiditis (2,8% vs. 0,5%). En el brazo de pembrolizumab + axitinib se observó una frecuencia superior de hipotiroidismo e hipertiroidismo comparado con lo ya conocido para pembrolizumab en monoterapia.

Con pembrolizumab se han comunicado reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (colitis/diarrea, hepatitis, endocrinopatías, neumonitis, nefritis/disfunción renal, rash/erupción cutánea), incluidos casos graves y mortales. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron reversibles y se controlaron con interrupciones de pembrolizumab, la administración de corticosteroides y/o terapia de apoyo (18). Las reacciones adversas inmunorrelacionadas más frecuentes en el estudio KEYNOTE-426, para el brazo de pembrolizumab+axitinib fueron: hipotiroidismo (35,4%), hipertiroidismo (12,8%), insuficiencia adrenal (2,8%), neumonitis y tiroiditis (2,6% cada una).

En el grupo de pembrolizumab+axitinib, las siguientes anomalías de laboratorio fueron las más frecuentes: aumento de glucosa (61,9%), aumento de ALT (59,6%), aumento de AST (56,7%), aumento de creatinina (43,0%), disminución del sodio (35,0%), aumento del potasio (34,1%), disminución de linfocitos (33,3%) y disminución de la albúmina (31,9%). El brazo de pembrolizumab+axitinib presentó mayores anomalías en las pruebas hepáticas, mientras que el brazo de sunitinib fue la mielotoxicidad. La proporción de pacientes con anomalías de laboratorio fue mayor en el brazo de pembrolizumab+axitinib que en el brazo de sunitinib, siendo los más frecuentes el aumento de ALT (59,6% pembrolizumab+axitinib vs. 44,4% sunitinib; grado 3-4: 20,1% vs. 5,5%, respectivamente), aumento de AST (56,7% pembrolizumab+axitinib vs. 55,6% sunitinib; grado 3-4 13,2% vs 4,5%, respectivamente), aumento de bilirrubina (22,0% pembrolizumab+axitinib vs. 21,1% sunitinib), aumento de calcio (26,6% pembrolizumab+axitinib vs. 15,3% sunitinib), aumento de potasio (34,1% pembrolizumab+axitinib vs 22% sunitinib). En el brazo de sunitinib fueron más frecuentes: disminución de la hemoglobina (28,7% pembrolizumab+axitinib vs. 65,3% sunitinib; grado 3-4: 8,9% vs. 3,2%, respectivamente), disminución de leucocitos (13,9% pembrolizumab+axitinib vs. 71,8% sunitinib; grado 3-4: 1,4% vs. 7,8%, respectivamente), disminución

de neutrófilos (26,6% pembrolizumab+axitinib vs. 49% sunitinib; grado 3-4: 1,2% vs. 18,8%), disminución de fosfato (26,2% pembrolizumab+axitinib vs. 77,7% sunitinib; grado 3-4 6,4% vs. 17,5%, respectivamente) y disminución de plaquetas (26,6% pembrolizumab+axitinib vs. 77,7% sunitinib; grado 3-4: 1,4% vs. 14,5%, respectivamente).

Los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con pembrolizumab+axitinib que con sunitinib (30,5% vs. 13,9%), también los EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión del mismo (25,9% vs. 10,1%), los EA graves que llevaron a interrumpir el tratamiento (17% vs. 9,9%) y los EA graves relacionados con el tratamiento que llevaron a interrumpir el mismo (12,4% vs. 6,6%), y fueron debidos a pembrolizumab en el 20,7%, 18,6%, 11,7% y 9,8%, respectivamente. Por otro lado, la frecuencia de EA (independientemente de la causalidad) que llevaron a un retraso o reducción de la dosis fue superior en los pacientes tratados con la combinación (66,2%, de los que un 48,7% se debieron a axitinib).

Las arritmias cardíacas ocurrieron en mayor proporción en el brazo de pembrolizumab + axitinib en comparación con el brazo de sunitinib (5,8% vs. 2,4%, respectivamente), así como EA relacionados con el fármaco (2,3% vs. 0,2%, respectivamente) y EA graves (1,4% vs. 0,2%, respectivamente).

Los datos de la combinación de pembrolizumab con axitinib en pacientes con CCR avanzado ≥ 75 años son limitados. Las mujeres tuvieron mayor proporción de EA de grado 3-5 que los hombres (82,9% vs. 72,9%) y de EA de grado 3-5 relacionadas con el tratamiento (71,5% vs. 59,5%) en el brazo de pembrolizumab+axitinib, lo que también se observó en el brazo de sunitinib.

No hubo evidencia de alteración de la farmacocinética o del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos anti-pembrolizumab o anticuerpos neutralizantes.

No se dispone de una comparación directa de la combinación de pembrolizumab + axitinib con axitinib o pembrolizumab en monoterapia en primera línea; por tanto, la evaluación de la seguridad debe tener en cuenta la limitación de la comparación indirecta entre diferentes estudios. La proporción de pacientes con EA relacionados con el tratamiento en el brazo de pembrolizumab en combinación con axitinib en el estudio pivotal fue del 96,3%, la de axitinib en monoterapia en el estudio A4061051 fue del 86,3% y la de pembrolizumab en monoterapia en el estudio KEYNOTE-427 fue del 80,9%. Cabe destacar que la incidencia de EA graves relacionados con el tratamiento en el grupo de pembrolizumab + axitinib (23,8%) en el estudio pivotal, fue cuatro veces mayor en relación con lo observado para la monoterapia con axitinib en el estudio A4061051 (5,3%) y, una mayor proporción de pacientes tuvieron EA y EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión del mismo o bien a la interrupción temporal o modificación de la dosis con la combinación de pembrolizumab+axitinib en comparación con pembrolizumab en monoterapia en el estudio KEYNOTE 427.

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 (22).

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, 23) y temsirolimus en pacientes con mal pronóstico, son las opciones de tratamiento actual en primera línea del ccCCR avanzado, al haber demostrado beneficio en SLP en sus respectivos estudios pivotaes. Temsirolimus en pacientes con mal pronóstico y nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con pronóstico intermedio o malo, también han mostrado beneficio en SG sobre interferón alfa y sunitinib, respectivamente.

La combinación de una inmunoterapia y un antiangiogénico ha sido aprobada en primera línea del CCRa en pacientes de todos los grupos de riesgo, incluyendo la combinación de pembrolizumab con axitinib (17) y la combinación de avelumab con axitinib (24). En segunda línea, cabozantinib y nivolumab, son los fármacos que han mostrado beneficio en SG (25).

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, 26-29). Según el modelo IMDC, la supervivencia global (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 (30). La SG a 2 años varía del 75% en el grupo de riesgo favorable al 7% en el grupo de alto riesgo.

La combinación de pembrolizumab con axitinib se recomienda en las guías de práctica clínica (9, 26-29) 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.

La combinación de pembrolizumab y axitinib ha mostrado ser superior a sunitinib en términos de SLP y TRG, en pacientes con CCR de células claras avanzado, que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, en todos los grupos de riesgo de IMDC e independientemente del nivel de expresión de PD-L1, de la edad, sexo, nefrectomía previa o número de órganos afectados, en el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-426, de fase III, abierto, aleatorizado (1:1) y controlado con sunitinib (17). Los resultados de SG a fecha de corte de datos del primer análisis intermedio (24-agosto-2018), eran todavía muy inmaduros. El beneficio en términos de SG se mantiene en el segundo análisis intermedio (fecha de corte enero 2020) con una mediana de seguimiento de 27 meses (31). Los pacientes con CCR de células no claras no se incluyeron en el ensayo. Se informaron desviaciones importantes del protocolo en una tasa similar en los 2 grupos (14,2% en el grupo de pembrolizumab + axitinib y 12,9% en el grupo de sunitinib), pero es poco probable que afecten a los resultados del estudio.

En general, no hubo desequilibrios significativos en las características basales de los pacientes entre los brazos de tratamiento y la población del estudio es en general representativa de los pacientes en vida real. 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.

El beneficio de pembrolizumab+axitinib sobre sunitinib se observó en todos los subgrupos de edad: <65 años y ≥ 65 años. Debido al pequeño tamaño de la muestra en ambos grupos de tratamiento y al número limitado de eventos en el momento del corte de datos, no se pudo realizar un análisis significativo de SG y SLP en pacientes con características sarcomatoides. Sin embargo, los resultados parecen ser consistentes con la población de ITT.

En la actualización de datos de 2-enero-2019 (17), al haber mostrado en el primer análisis intermedio superioridad a sunitinib en las variables principales de eficacia estadísticamente significativa, solo se proporcionaron datos descriptivos de SG y SLP, no probados formalmente para la significación estadística. Para la SLP con 43

eventos adicionales respecto al primer análisis intermedio (24 en el brazo experimental y 19 en el brazo de control), en la población ITT se observó también beneficio con la combinación de pembrolizumab+axitinib respecto a sunitinib (HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,83).

En cuanto a los resultados de SG, tras 50 eventos adicionales (25 en cada brazo), se observó beneficio en la población general. El beneficio de pembrolizumab y axitinib con respecto a la SG y a la SLP se observó en todos los subgrupos examinados. Los resultados por subgrupos de riesgo no mostraron interacción, de forma que las aparentes diferencias de eficacia serían compatibles con el azar. Tampoco se mostró interacción en cuanto a la expresión de PD-L1. En cuanto a la posible diferencia según en número de órganos con metástasis, se trata de un análisis no preespecificado, con plausibilidad biológica dudosa y sin apoyo de consistencia con observaciones de otros estudios.

La elección del comparador (sunitinib) en el estudio KEYNOTE-426, se considera adecuada, si bien hubiera sido deseable añadir otros brazos de tratamiento de pembrolizumab en monoterapia y axitinib en monoterapia, o pembrolizumab con sunitinib, ya que la falta de brazos experimentales con monoterapia dificulta la evaluación de la contribución de cada componente del tratamiento combinado a la eficacia. Además, recientemente existen otros tratamientos con mayor beneficio que sunitinib, con los cuales no se ha comparado, como temsirolimus en riesgo elevado y la combinación de nivolumab más ipilimumab en pacientes con riesgo alto/intermedio. Otro aspecto a tener en cuenta es que se excluyeron del estudio los pacientes con mal control de la tensión arterial, haber tenido un evento cardiovascular isquémico o enfermedad cardíaca Clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) en el año anterior a la aleatorización del ensayo, por lo que parece oportuno establecer este criterio en la práctica clínica real como excluyente para la prescripción de pembrolizumab-axitinib.

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 base a los resultados del estudio pivotal KEYNOTE-426. En general, se notificó una mayor frecuencia de EA en el brazo de pembrolizumab en combinación con axitinib vs. sunitinib, destacando EA de grado 3-5 (75,8% vs. 70,6%), EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (62,9% vs. 58,1%), EA graves (40,3% vs. 31,3%), EA graves relacionados con el tratamiento (23,8% vs. 14,1%), EAEI de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (8,9% vs. 1,2%), suspensiones del tratamiento por EA (30,5% vs. 13,5%) y suspensiones del tratamiento por EA relacionados con el tratamiento (25,9% vs. 10,1%). Aunque la evaluación de la seguridad de la combinación se ve parcialmente obstaculizada por la falta de una comparación directa con cada uno de los fármacos por separado. Hubo mayor incidencia de elevaciones de las transaminasas (ALT y AST), en particular EA de grado 3-4 más altas de lo esperado (26,8% y 26,1%, respectivamente, para pembrolizumab en combinación con axitinib), así como mayor incidencia de hipertensión de grado 3-5 (22,1%), hipertiroidismo (12,8%) y fallo renal agudo de grado 3-5 (1,9%). También las alteraciones cardíacas se comunicaron con tasas más altas con la combinación de pembrolizumab con axitinib (1,6% EA graves), arritmias cardíacas (1,4% EA graves), y tasas más altas de interrupción del tratamiento debido a EA, EA relacionados con el tratamiento en comparación con sunitinib.

Los datos de seguridad en el grupo de edad ≥ 75 años son limitados.

Se ha propuesto un conjunto de medidas para abordar cuestiones relacionadas con la incertidumbre en eficacia de pembrolizumab en combinación con axitinib, en particular para caracterizar mejor el beneficio del tratamiento combinado en el grupo de riesgo favorable

del IMDC y el perfil de seguridad, en concreto hacer un seguimiento de los EA de más alta incidencia (hepáticos, tiroideos, cardíacos) con un seguimiento más prolongado. El titular de la autorización debe proporcionar los resultados finales del estudio KEYNOTE-426 que se esperan para el primer trimestre de 2021.

Otra combinación con inmunoterapia aprobada en primera línea del CCR es nivolumab con ipilimumab (32). 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 con el criterio IMDC, fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab o la monoterapia con sunitinib (32, 33). 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 (34). 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, $p < 0,0001$) (32). En una actualización posterior con un seguimiento mínimo de 30 meses, el HR fue 0,66 (IC 99,8%: 0,54-0,81) 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 (32). 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 (34). 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 (35).

En el ensayo CA209214 también se aleatorizaron 249 pacientes de riesgo favorable de acuerdo con 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 (32). 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.

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) (32).

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. Los datos de calidad de vida parecen favorecer a la combinación frente a sunitinib, si bien el diseño abierto de los estudios dificulta establecer conclusiones robustas al respecto. 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 (45%), 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) (34).

Más recientemente la combinación avelumab y axitinib también 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, con los resultados del primer análisis intermedio del ensayo JAVELIN Renal 101 (B9991003) (24), de fase III, aleatorizado (1:1) y abierto. En este estudio se incluyeron 886 pacientes a recibir tratamiento de primera línea bien con la combinación de avelumab y axitinib (n=442) o sunitinib (n=444). La mayoría (71,4%) de los pacientes con progresión de la enfermedad continuó el tratamiento con ambos medicamentos tras la progresión. Un 63,2% de los pacientes tenían tumores PD-L1 positivos. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambas ramas de tratamiento, tanto en aquellos pacientes PD-L1 positivos como en la población global. En el momento del primer análisis intermedio (fecha corte datos de 28 de enero de 2019), el 56% de los pacientes de la rama de avelumab más axitinib y el 37,6% de la rama de sunitinib continuaban con el tratamiento del estudio. En los pacientes con tumores PD-L1 positivos (PD-L1 \geq 1), la SLP fue significativamente mayor en aquellos pacientes que recibieron avelumab y axitinib que en aquellos que recibieron sunitinib; la mediana de SLP fue de 13,8 meses con avelumab y axitinib frente a 7,2 meses con sunitinib (HR 0,61; IC 95%: 0,47-0,79; p<0,001). En la población global del estudio, tras una mediana de seguimiento de 11,6 meses para los pacientes que recibieron tratamiento con avelumab y axitinib, y de 10,7 meses para los pacientes que recibieron sunitinib, la combinación de avelumab+axitinib demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SLP (mediana de SLP de 13,3 meses con avelumab+axitinib y de 8 meses con sunitinib, HR 0,69; IC 95%: 0,574-0,825, p<0,001), tasa de SLP a 18 meses por Kaplan-Meier del

43,9% vs. 29,3%, respectivamente. La TRG fue del 52,5% con avelumab+axitinib y del 27,3% con sunitinib (3,8% RC vs. 2%, y 48,6% RP vs. 25,2%, respectivamente) y mediana de tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR) de 2,7 meses vs. 4 meses con avelumab+axitinib y sunitinib, respectivamente. La mediana de la DR no fue estimable en el brazo de sunitinib y fue e 18,5 meses en el brazo de avelumab+axitinib (24). Tras una mediana de seguimiento de la SG de 19 meses, los datos de SG aún eran inmaduros con un 27% de muertes (HR 0,80; IC 95%: 0,616-1,027). Avelumab en combinación con axitinib mostró un beneficio significativo 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 avelumab+axitinib en pacientes con histología solo de células no claras.

En el ensayo JAVELIN Renal 101 (24), 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. 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 del perfil con sunitinib, y el grado de discontinuación del tratamiento con avelumab más axitinib debido a efectos secundarios fue menor (7,6%) que con sunitinib (13,4%). La toxicidad del tratamiento se debe evaluar en cada ciclo de tratamiento.

Por tanto, los datos muestran beneficio en SLP para avelumab+axitinib, pero los datos provisionales no muestran mejora en la SG. 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 permita seleccionar aquellos pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento de avelumab y axitinib. Hasta disponer de resultados maduros de SG, y disponiendo actualmente de otras alternativas que aumentan significativamente la SG, la combinación de avelumab y axitinib no se consideraría una opción de tratamiento en este escenario clínico.

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) (36), 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%) (36).

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 (37). 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; $p=0,037$) (37). 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) (37). 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%) (37).

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 (38). 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 (39).

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 (38), 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 (40).

Temsirolimus, es un inhibidor específico de la proteína mTOR serina/traonina quinasa, cuya eficacia en primera línea de CCR metastásico se ha demostrado en pacientes con riesgo alto (41). 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 (41).

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, $p<0,0001$) (42). 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 (43).

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 network metaanálisis de los ensayos clínicos más relevantes realizados en CCRa con tratamiento en primera línea en el que se incluyen las nuevas combinaciones aprobadas (44). 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.

El tratamiento con pembrolizumab + axitinib combina por primera vez la acción simultánea y sinérgica de dos estrategias terapéuticas obteniendo mejoras en la supervivencia de los pacientes, no observadas con los TKI en monoterapia. No se dispone de comparaciones directas de la combinación de pembrolizumab con axitinib con otras alternativas diferentes a sunitinib y la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta. Con los datos disponibles, pembrolizumab en combinación con axitinib, en el tratamiento del CCRa en primera línea, independientemente del grupo de riesgo, se considera una opción más favorable en eficacia que los fármacos antiangiogénicos. El beneficio en SG observado con los datos inmaduros del primer análisis se confirma en el segundo análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 27 meses. Pese a que el ensayo pivotal permitía, a criterio del facultativo, proseguir el tratamiento con la combinación si no se perdía el beneficio clínico, no existe evidencia específica acerca del beneficio de continuar el tratamiento después de progresión radiológica confirmada, y hay que tener en cuenta que se dispone de alternativas eficaces en segunda línea. El perfil de seguridad de la combinación es muy distinto al de sunitinib y con mayor frecuencia de reacciones adversas graves, lo que podría indicar una mayor toxicidad. La menor tolerabilidad del tratamiento de combinación también se observa por la frecuencia relativamente alta interrupciones del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en combinación con axitinib ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células claras de riñón avanzado, para todos los grupos de riesgo según la clasificación IMDC y estadio funcional (Karnofsky) de 70 o superior que no han recibido tratamiento previo e independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1, en un estudio de fase III aleatorizado, abierto y controlado con sunitinib. Tras una mediana de seguimiento de 13,2 meses en el brazo de pembrolizumab con axitinib y 12,1 meses en el brazo de sunitinib, la mediana de SG aún no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento, con un beneficio estadística y clínicamente significativo (HR: 0,53; IC95%: 0,38-0,74, $p < 0,001$). La tasa de SG a los 12 meses fue del 89,9% en el brazo de pembrolizumab con axitinib y del 78,3% en los pacientes tratados con sunitinib y la TRG fue del 59,3% vs. 35,7%, respectivamente. El beneficio en SG se confirma en el segundo análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 27 meses. En cuanto a la SLP, se obtuvo una mediana de 15,1 meses para pembrolizumab con axitinib y de 11 meses con sunitinib (HR 0,69; IC95%: 0,56-0,84, $p = 0,00012$). Debido al diseño del estudio, se desconoce la contribución de axitinib a la combinación y si pembrolizumab en monoterapia hubiese obtenido los mismos resultados de eficacia.

El perfil de toxicidad de la combinación de pembrolizumab con axitinib es diferente al de sunitinib y más desfavorable, con una mayor frecuencia de EA relacionados con el tratamiento (96,3% vs. 97,6%, respectivamente), EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (62,9% vs. 58,1%) y EA graves relacionados con el tratamiento (23,8% vs 14,1%), lo que podría indicar una mayor toxicidad. Las

reacciones adversas más comunes en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab más axitinib fueron diarrea, fatiga/astenia, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodismia palmar-plantar, náuseas, estomatitis/inflamación de la mucosa, disfonía, erupción cutánea, tos y estreñimiento.

No se dispone de comparaciones directas de la combinación de pembrolizumab con axitinib con otras alternativas aprobadas diferentes a sunitinib, como avelumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab, temsirolimus en pacientes de riesgo elevado, o con otros TKI en monoterapia (pazopanib, cabozantinib o tivozanib), o con bevacizumab en combinación con interferón alfa. La heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta.

La combinación de pembrolizumab con axitinib sería una opción más favorable en eficacia que los TKI en monoterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRa, en todos los grupos de riesgo, e independientemente de la expresión de PD-L1, con PS (Karnofsky) $>70\%$, y la toxicidad de la combinación hace que el balance beneficio-riesgo deba ser revisado en cada paciente.

Teniendo en cuenta que existen alternativas de tratamiento que han demostrado beneficio significativo en términos de SG y que, por el momento, la combinación de avelumab con axitinib no ha mostrado beneficio en SG, avelumab en combinación con xitinib no se considera una opción de tratamiento en este escenario clínico hasta disponer de los datos maduros en esta variable.

La combinación de nivolumab con ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio/elevado o temsirolimus en pacientes de riesgo elevado serían opciones en este contexto. No se dispone de información para considerar superioridad o inferioridad en eficacia de la combinación de pembrolizumab con axitinib en la mayoría de los pacientes, si bien hay que señalar que aunque el beneficio de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib se observó con independencia de la expresión de PD-L1, en los pacientes que presentaron PD-L1 $<1\%$ el beneficio parece menor. En pacientes con edad avanzada existen dudas del beneficio adicional de la combinación de nivolumab con ipilimumab.

Por el momento no se dispone de un biomarcador predictor de respuesta validado para el CCRa. No hay evidencia específica acerca del beneficio de continuar el tratamiento con pembrolizumab en combinación con axitinib después de progresión radiológica confirmada, ni se dispone de datos en pacientes con metástasis cerebrales no controladas ni sobre el uso en pacientes con histología sólo de células no claras en primera línea de CCR. Tampoco hay evidencia de uso en pacientes con hipertensión mal controlada, con evento cardiovascular isquémico previo o enfermedad cardíaca Clase III o IV (según NYHA). La información en pacientes de 75 años o más, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave es limitada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

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

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_PEMBROLIZUMAB_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/ae/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 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]
18. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf. [Acceso enero 2020].
19. Ficha técnica de Inlyta® (axitinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12777002/FT_12777002.pdf. [Acceso enero 2020].
20. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkin RS, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12):1116-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
21. Rini BI. Supplementary Appendix for Pembrolizumab plus Axitinib vs. Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
22. Grief B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new Horizons. *Br J Cancer*. 2016;115:505-16.
23. 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.
24. European Public Assessment Report (EPAR) de Bavencio® (avelumab). Assessment Report Variation II/0009/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Acceso marzo 2020].
25. Ficha técnica de Afinitor® (everolimus). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_es.pdf. [Acceso marzo 2020].
26. 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
27. 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.
28. 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
29. 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.
30. Pérez-Valderrama B, Arranz Arijja 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.
31. Ryan C, Rini B. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. 2020 American Society of Clinical Oncology Virtual Annual Meeting. Disponible en: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2020/asco-2020-kidney-cancer/121854-asco-2020-keynote-426-pembrolizumab-plus-axitinib-versus-sunitinib-as-first-line-therapy-for-advanced-renal-cell-carcinoma.html>. Disponible en: <https://www.urotoday.com/video-lectures/advanced-kidney-cancer/video/mediatitem/1780-keynote-426-pembrolizumab-plus-axitinib-versus-sunitinib-as-first-line-therapy-for-advanced-renal-cell-carcinoma-rcc-brian-rini.html> (Acceso Junio 2020).
32. 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.
33. 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.
34. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf.
35. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en cáncer de células renales en primera línea. Disponible en:
36. 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.
37. European Public Assessment Report de Fotivda® (tivozanib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf.
38. 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
39. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628001/FT_10628001.html.pdf.
40. 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
41. 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.
42. Ficha técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf.
43. 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.
44. 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 Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.