

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 101-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento adyuvante del cáncer renal

Fecha de publicación: 14/02/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de células renales (CCR) (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) es el tumor maligno más frecuente del riñón (80-85%) y representa el 2-5% de todas las neoplasias malignas en el adulto^{1,2}. Es el séptimo cáncer más común entre los hombres y el noveno entre las mujeres, con una mayor prevalencia en estos primeros (2:1), además, es más frecuente en afroamericanos que en los pacientes de raza caucásica³. A nivel global se estima que se diagnostican cada año unos 430.000 nuevos casos (Globocan 2020).

Se trata de una neoplasia que aparece generalmente en pacientes mayores de 50 años, con un pico de incidencia en los 65 años⁴. Las tasas de CCR más altas han sido observadas en el Este de Asia, América del Norte y Europa⁵. En España, se estima que en 2022 se diagnosticaran 8.078 nuevos casos de cáncer renal⁶.

Se han descrito diferentes variantes histológicas del CCR que se corresponden a 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 otras variedades menos frecuentes⁷.

Hasta la fecha no disponemos de marcadores que ayuden en la detección precoz de este tumor y su diagnóstico se basa, exclusivamente, en pruebas radiológicas. Se estima que aproximadamente un 50% de los nuevos diagnósticos se realizan de forma incidental. Generalmente se presenta de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y es poco frecuente que forme parte de un síndrome hereditario (5%) siendo, en este caso, el más común el síndrome de von Hippel-Lindau⁸.

Se consideran factores de riesgo de padecer un CR: el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis (donde hasta un 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 otros⁹.

La mayoría de los casos (más del 60%) son diagnosticados en la forma localizada de la enfermedad. A pesar de ello más de un tercio de estos pacientes tras el tratamiento quirúrgico tendrán una recaída de su enfermedad localizada¹⁰. Un 25% de los pacientes presentan enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico.

Se considera CCR avanzado (CCRa) aquel tumor que se ha extendido a los vasos sanguíneos renales, tejidos colindantes o ganglios linfáticos que rodean al riñón, abarca a los estadios III y IV¹¹ (estadio III: tumor invade la glándula suprarrenal situada justo encima del riñón o la capa de tejido graso que rodea al riñón o los vasos sanguíneos principales del riñón (como la vena cava) y puede invadir los ganglios linfáticos abdominales. Estadio IV: el cáncer se ha extendido a otros órganos en forma de metástasis a distancia.

Como en otras muchas neoplasias la supervivencia a los 5 años está directamente relacionada con el estadio en el momento del diagnóstico¹², así en la enfermedad localizada esta supervivencia es aproximadamente del 92% para los pacientes de bajo riesgo, 67% para los de riesgo intermedio y del 44% para los de alto riesgo, mientras que para los pacientes M1 la supervivencia decae al 12%.

Hasta la fecha el tratamiento estándar para el CCR localizado ha sido la nefrectomía parcial o radical¹³. Pero tras la cirugía, tal y como se ha citado anteriormente, aproximadamente un tercio de los pacientes acaban desarrollando una recurrencia de su enfermedad local o bien desarrollo de metástasis a distancia que se traducen en una disminución de la esperanza de vida¹⁴.

Dado este contexto resulta prioritario desarrollar tratamientos que disminuyan el riesgo de recaída y que tengan un impacto en la supervivencia global.

En casos muy seleccionados de enfermedad oligometastásica o con una sola metástasis de localización y tras discusión multidisciplinar se puede considerar proceder a nefrectomía y a la resección simultánea o secuencial de la/s oligometástasis. Si la resección de la oligometástasis es completa, a estos pacientes se les considera metastásicos sin evidencia de enfermedad (M1 NED)¹⁵ donde el nivel de consenso en relación a este manejo es bajo. De hecho, las últimas guías ESMO recomiendan en contra de plantear la cirugía de la enfermedad oligometastásica de debut y sugieren el tratamiento inicial como enfermedad diseminada (Nivel de recomendación I-d).

El conocimiento del papel de la angiogénesis en el desarrollo del cáncer renal hizo presuponer que en el entorno fármacos iTKs como el axitinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib podría servir en la mejora de la supervivencia con su aplicación en el tratamiento adyuvante¹⁶. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido negativos en todos los estudios salvo en uno con sunitinib adyuvante (estudio S-TRAC) que mejoró la supervivencia libre de progresión sin claro impacto en

supervivencia global y con toxicidad relevante. De tal forma que la adyuvancia con iTKs no ha tenido una traducción relevante a la clínica.

Los inhibidores de los puntos de control (*immune-checkpoint inhibitors*) han mostrado, tanto en monoterapia, como en combinación con otros agentes, ser eficaces en el tratamiento del carcinoma renal avanzado, por lo que su aplicación en el tratamiento adyuvante podría ser de utilidad¹⁷.

PEMBROLIZUMAB ([KEYTRUDA][®])

El pembrolizumab ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma de células renales con aumento del riesgo de recurrencia tras una nefrectomía, o tras una nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

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 PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.

Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos 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.

Eficacia

La autorización de pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma de células renales con alto riesgo de recurrencia tras una nefrectomía, o tras una nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, está basado en los resultados del estudio KeyNote 564 (KN-564). Se trata de un estudio fase 3, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo e internacional. Los pacientes fueron asignados a recibir pembrolizumab 200 mg o placebo intravenoso cada 3 semanas hasta un máximo de 17 ciclos (aproximadamente 1 año) o hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable, enfermedad intercurrente que impide la administración de pembrolizumab/placebo, decisión del investigador, un nuevo proceso canceroso que precisa tratamiento activo, embarazo o falta de adherencia al protocolo. Debían tener un estado ECOG de 0 o 1 y disponer de una muestra tumoral enviada a un laboratorio central para realizar análisis de biomarcadores.

Los pacientes no tenían que haber recibido ninguna terapia sistémica para tratar el cáncer renal previamente al inicio del ensayo (incluyendo terapia previa con medicamentos anti-PD-1/PD-L1/PD-L2/CTLA-4), así como tampoco haber sufrido una cirugía mayor distinta de la nefrectomía/metastasectomía en las 12 semanas previas a la aleatorización o bien irradiación previa para tratar el cáncer renal. Otros criterios de exclusión fueron diagnóstico de inmunodeficiencia, enfermedad inmunológica activa, historial previo o padecer actualmente neumonitis, infección activa que requiera terapia sistémica y/o diagnóstico de otro proceso tumoral en los 3 años previos. Los pacientes con enfermedad M1 fueron excluidos en caso de resección de metástasis en hueso o cerebro.

La administración se iniciaba después de la nefrectomía, con o sin metastasectomía. La aleatorización se estratificó según el estado metastásico (M0 [sin metástasis] frente a M1 NED). Se permitieron la interrupción y la discontinuación del tratamiento, pero no se permitieron las modificaciones de dosis como es habitual en estudios con inmunoterapia. En el estudio fueron incluidos los pacientes de intermedio-alto riesgo, alto riesgo y los M1 NED, según los siguientes criterios expuestos en la tabla 1:

Tabla 1. Criterios para la clasificación del riesgo de los pacientes. Estudio KN-564

| Riesgo intermedio-alto | | Riesgo alto | | M1 NED |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|---|
| pT2 | pT3 | pT4 | Cualquier T | NED después de resección de oligometástasis ≤ 1 año de la nefrectomía |
| G 4 o sarcomatoide | Cualquier G | Cualquier G | Cualquier G | |
| NO | NO | NO | N+ | |
| M0 | M0 | M0 | M0 | |

El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia local o distal documentada o muerte debida a cualquier causa, ambas determinadas por el investigador. Como objetivo secundario se comparó, en estos pacientes, la supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. También han sido registrados los PROs (*patient-reported outcomes*) mediante la escala EORTC-QLQ-C30 y la FKSI-DRS.

Se planeó un análisis preespecificado cuando ocurrieran aproximadamente 265 eventos de recurrencia o muerte, de acuerdo con el criterio del investigador y un seguimiento mínimo (definido como el tiempo que el último paciente fue aleatorizado para el primer análisis) de 12 meses. De acuerdo con el plan estadístico, se necesitaría que ocurrieran 200 muertes aproximadamente para realizar el análisis final¹⁸.

En el estudio, para el análisis de la eficacia por intención de tratamiento (ITT), fueron incluidos un total de 994 pacientes de los que 496 fueron aleatorizados al grupo de tratamiento con pembrolizumab y 498 al de placebo. De estos, 488 recibieron, al menos, una dosis de pembrolizumab y 496 una de placebo. (Figura 1). La mediana de seguimiento sobre los pacientes fue de 24.1 meses (14.9-41.5).

Los 17 ciclos de tratamiento fueron administrados en el 61,1% de los casos del grupo de pacientes con pembrolizumab y el 73,6% entre los pacientes del grupo placebo. Entre las interrupciones en el tratamiento del grupo de pembrolizumab la causa más frecuente fue alguna reacción adversa (21,3%), seguido de la recurrencia de la enfermedad (10,5%). Para el brazo de placebo, con un 26,2% interrupciones, la principal causa, fue la recurrencia de la enfermedad (20,4%) (Figura 1).

Figura 1. Esquema sobre las discontinuaciones del tratamiento en los pacientes incluidos en el estudio KN-564

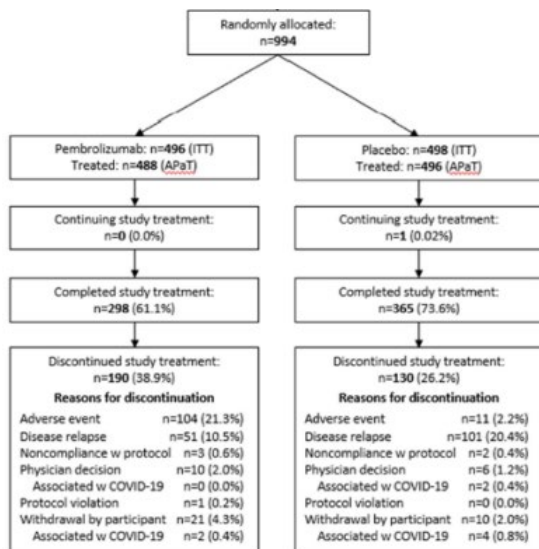
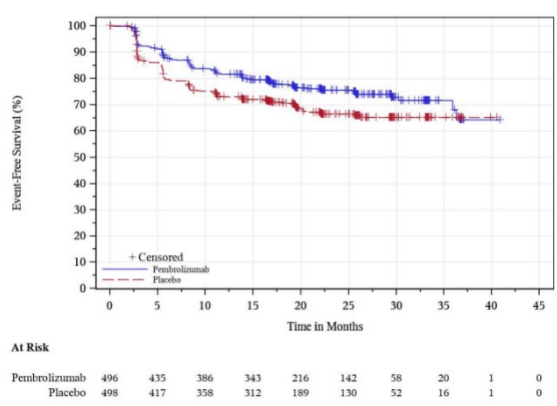


Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio KN-564

| Characteristic | Pembrolizumab (N=496) | Placebo (N=498) |
|--|-----------------------|-----------------|
| Age | | |
| Median (range) — yr | 60.0 (27–81) | 60.0 (25–84) |
| ≥65 yr — no. (%) | 158 (31.9) | 172 (34.5) |
| Male sex — no. (%) | 347 (70.0) | 359 (72.1) |
| ECOG performance-status score of 1 — no. (%)† | 75 (15.1) | 72 (14.5) |
| Geographic location | | |
| North America | 133 (26.8) | 125 (25.1) |
| European Union‡ | 188 (37.9) | 187 (37.6) |
| Rest of the world | 175 (35.3) | 186 (37.3) |
| Radical nephrectomy — no. (%) | 459 (92.5) | 460 (92.4) |
| Sarcomatoid features — no. (%) | | |
| Present | 52 (10.5) | 59 (11.8) |
| Absent | 417 (84.1) | 415 (83.3) |
| Unknown | 27 (5.4) | 24 (4.8) |
| Disease risk category — no. (%)§ | | |
| M0, intermediate-to-high risk | 427 (86.1) | 433 (86.9) |
| M0, high risk | 40 (8.1) | 36 (7.2) |
| M1 NED¶ | 29 (5.8) | 29 (5.8) |
| PD-L1 combined positive score — no. (%) | | |
| <1 | 124 (25.0) | 113 (22.7) |
| ≥1 | 365 (73.6) | 383 (76.9) |
| Missing data | 7 (1.4) | 2 (0.4) |

En el momento del primer análisis intermedio habían tenido lugar 260 eventos con los que estimar la SLE (109 en el grupo de los pacientes tratados con pembrolizumab y 151 en el grupo de placebo), que en ninguno de los casos había alcanzado aún su mediana. Pembrolizumab mostró una mejoría en dicha variable que alcanzó la significación estadística preespecificada, con un HR: 0,68 (IC 95%:0,53-0,87) p=0,001. La diferencia en las tasas de SLE entre tratamientos a los 12, 18 y 24 meses estuvo entre 9,2% y 9,6%. La probabilidad de SLE a los 12 meses fue del 85,7% y 76,2% para pembrolizumab y placebo, respectivamente. A los 18 y 24 meses se obtuvieron tasas similares, de 81,5 vs. 71,9 y 77,3 vs. 68,1 respectivamente.

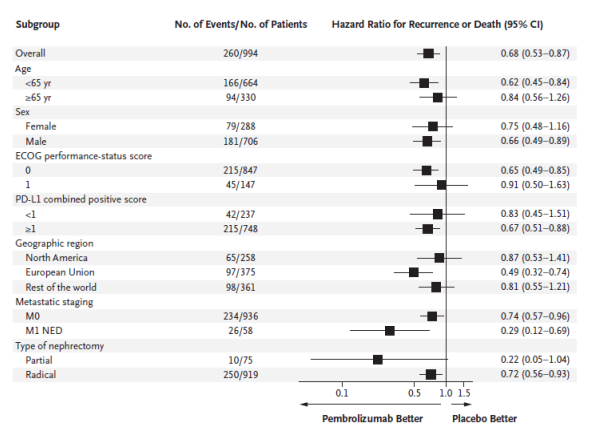
Figura 2. Análisis KM sobre la SLE. Estudio KN-564



Los datos mostrados en una actualización posterior (junio 2021) confirman estos resultados con una mejora del HR 0,63 (IC 95%:0,50-0,80) $p < 0,0001$, que igualmente no ha permitido alcanzar la mediana DFS (disease free survival) en ninguna rama¹⁹.

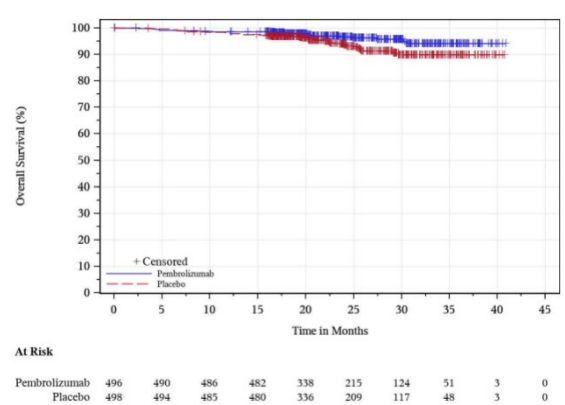
En la figura v3 se muestra el análisis por subgrupos: según el estadio de la enfermedad M0 y M1 NED se mantuvo la significancia estadística para la SLE.

Figura 3. Análisis de la eficacia (DFS) en los diferentes subgrupos. Estudio KN-564



La mediana de SG tampoco se ha alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento, y, además, el número de eventos es bajo, únicamente el 26% de los requeridos para estimar una significancia con valor $p < 0,05$. En el momento actual, con ese número de eventos sería necesario un valor p de $9,3 \times 10^{-6}$, y aunque los resultados actuales muestran una mejora en el brazo de pembrolizumab HR 0,54 (IC del 95%: 0,30, 0,96) ($p=0,0164037$) estos no han alcanzado una significación estadística. El número de fallecimientos fue casi del doble en el grupo de placebo (33) en comparación con el grupo de pembrolizumab (figura 4).

Figura 4. Análisis KM sobre la SG. Estudio KN-564



En relación a los *PRO* (*patients reported outcome*), al inicio del estudio en el grupo de pembrolizumab 435 pacientes (90,1%) completaron la evaluación FKSI-DRS y 438 pacientes (90,5%) completaron la evaluación EORTC QLQ-C30 y 447 pacientes (91,3%) en el del grupo placebo. A las 52 semanas de tratamiento, en el grupo de pembrolizumab, 300 pacientes (62,1%) completaron la evaluación FKSI-DRS y 301 pacientes (62,2%) completaron la evaluación EORTC QLQ-C30; los valores correspondientes en el grupo de placebo fueron 328 pacientes (66,5%) y 325 pacientes (65,9%).

Ni en la escala FKSI-DRS ni en la EORTC QLQ-C30 se observaron disminuciones clínicamente significativas entre ambos grupos durante las 52 semanas de tratamiento.

El porcentaje de pacientes que experimentó un decremento en la escala FKSI-DRS fue del 30,6% (26,6-35,0) en el grupo de pembrolizumab y del 23,1% (19,5-27,1) en el de placebo. Y los que experimentaron una mejora en la misma escala fue del 7,7 % (5,5-10,4) vs el 12,2% (9,4-15,4) respectivamente.

Seguridad

El 96,3% de los pacientes tratados con pembrolizumab y el 91,1% con placebo, mostraron, al menos, un efecto adverso de cualquier grado y de cualquier causa. Y de grado 3-5 estos sucedieron en el 32,4% de los pacientes con pembrolizumab y el 17,7% con placebo. Hubo dos muertes en el grupo de pembrolizumab, que se debieron al síndrome de disfunción orgánica múltiple y a neumonía, y una muerte en el grupo de placebo, que se debió a una hemorragia intracraneal. (Tabla 3).

El 20,7% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y el 2,0% de los del grupo de placebo interrumpieron el régimen respectivo del ensayo debido a acontecimientos adversos de la causa que fuese. En relación a las discontinuaciones por reacciones adversas relacionadas con

el tratamiento, según el investigador, estas fueron del 17,6% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 0,6% de los del grupo de placebo.

Tabla 3. Gravedad de las reacciones adversas acontecidas en ambos grupos de tratamiento. Estudio KN-564

| Event | no. of patients with event (%) | |
|--|--------------------------------|-----------------|
| | Pembrolizumab (N=488) | Placebo (N=496) |
| Any-cause adverse events | | |
| Adverse event of any grade | 470 (96.3) | 452 (91.1) |
| Adverse event of grade 3 to 5 | 158 (32.4) | 88 (17.7) |
| Discontinuation of pembrolizumab or placebo due to adverse event | 101 (20.7) | 10 (2.0) |
| Death due to adverse event | 2 (0.4) | 1 (0.2) |
| Serious adverse event | 100 (20.5) | 56 (11.3) |
| Discontinuation of pembrolizumab or placebo due to serious adverse event | 49 (10.0) | 5 (1.0) |
| Treatment-related adverse events, as assessed by investigator | | |
| Adverse event of any grade | 386 (79.1) | 265 (53.4) |
| Adverse event of grade 3 to 5 | 92 (18.9) | 6 (1.2) |
| Discontinuation of pembrolizumab or placebo due to adverse event | 86 (17.6) | 3 (0.6) |
| Death due to adverse event | 0 | 0 |
| Serious adverse event | 59 (12.1) | 1 (0.2) |
| Discontinuation of pembrolizumab or placebo due to serious adverse event | 37 (7.6) | 0 |

Las reacciones adversas, de cualquier causa, más frecuentes en los dos grupos fueron fatiga (en el 29,7% de los pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 24,2% de los que recibieron placebo), diarrea (en el 25,4% y el 22,4%, respectivamente), prurito (en el 22,7% y el 13,1%) y artralgia (en el 22,1% y el 18,8%) (Tabla 4).

Tabla 4. Reacciones adversas más frecuentes (al menos sobre el 10% de los pacientes) por grupo de tratamiento. Estudio KN-564

| Event | Pembrolizumab (N=488) | | Placebo (N=496) | |
|------------------------------------|---|---------|-----------------|---------|
| | Any Grade | Grade 3 | Any Grade | Grade 3 |
| | number of patients with event (percent) | | | |
| Fatigue | 145 (29.7) | 5 (1.0) | 120 (24.2) | 0 |
| Diarrhea | 124 (25.4) | 8 (1.6) | 111 (22.4) | 1 (0.2) |
| Pruritus | 111 (22.7) | 1 (0.2) | 65 (13.1) | 0 |
| Arthralgia | 108 (22.1) | 2 (0.4) | 93 (18.8) | 2 (0.4) |
| Hypothyroidism | 103 (21.1) | 1 (0.2) | 18 (3.6) | 0 |
| Rash | 98 (20.1) | 4 (0.8) | 53 (10.7) | 2 (0.4) |
| Nausea | 80 (16.4) | 2 (0.4) | 48 (9.7) | 0 |
| Cough | 76 (15.6) | 0 | 50 (10.1) | 0 |
| Headache | 69 (14.1) | 0 | 62 (12.5) | 0 |
| Hyperthyroidism | 58 (11.9) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| Asthenia | 50 (10.2) | 1 (0.2) | 36 (7.3) | 1 (0.2) |
| Increase in blood creatinine level | 50 (10.2) | 1 (0.2) | 42 (8.5) | 0 |
| Back pain | 49 (10.0) | 1 (0.2) | 64 (12.9) | 1 (0.2) |

Un total de 386 pacientes (79,1%) que recibieron pembrolizumab y 265 (53,4%) que recibieron placebo tuvieron al menos un acontecimiento adverso de cualquier grado atribuido a pembrolizumab o a placebo por el investigador. De estos fueron de grado 3 o 4 en el 18,9% de los pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 1,2% de los que recibieron placebo. No se produjeron muertes atribuibles a pembrolizumab o a placebo. Se produjo al

menos un acontecimiento adverso grave relacionado con el tratamiento en el 12,1% de los pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 0,2% de los que recibieron placebo.

Los acontecimientos adversos inmunomediados de cualquier grado se produjeron en el 34,6% (8,6% de grado 3-4) de los pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 5,8% (0,6%) de los que recibieron placebo. No se produjo ninguna muerte debida a un acontecimiento adverso inmunomediado.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1²⁰ aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que pembrolizumab es un tratamiento curativo para el tratamiento adyuvante del cáncer renal en pacientes de intermedio/alto y alto riesgo donde la ganancia de DFS muestra un HR de 0,68. En ausencia de datos maduros de SG, de acuerdo con la *scorecard* de ESMO para este fármaco el nivel de beneficio clínico estimado es de grado A, magnitud elevada.

DISCUSIÓN

A pesar de que aproximadamente el 30-55% de los pacientes tratados quirúrgicamente para el cáncer renal no metastásico acabarán desarrollando alguna recurrencia de su enfermedad o nuevas lesiones metastásicas, en la actualidad carecemos de terapias efectivas para el tratamiento adyuvante en el cáncer renal que permita reducir estas recurrencias²¹. La relación entre el desarrollo de este tumor y la angiogénesis hicieron postular que determinados fármacos con mecanismos de acción de inhibición sobre VEGF como sunitinib, sorafenib, pazopanib²²... podrían tener eficacia en el tratamiento adyuvante del cáncer renal como habían mostrado en la enfermedad metastásica. Sin embargo, los resultados de dichos estudios indicaron resultados negativos en todos los estudios salvo uno (estudio S-TRAC). De acuerdo con un beneficio en DFS, que era casi equivalente a la duración del tratamiento adyuvante, con una HR de 0,75 y una toxicidad G3-4 para el brazo experimental de un 48,4% sunitinib recibió aprobación por la FDA para el tratamiento adyuvante del cáncer renal en pacientes de alto riesgo tras nefrectomía²³, con una evidencia 2B²⁴, sin embargo, en Europa este fármaco no fue aprobado en dicha indicación²⁵. De tal modo, que la traslación a la clínica de esta estrategia ha sido mínima y solo en pacientes altamente seleccionados y no en Europa.

En esta ausencia de datos sólidos, el estudio KN-564 se puede considerar como el único que ha permitido mejorar, de forma significativa, los resultados en adyuvancia en el cáncer renal empleando pembrolizumab. El análisis intermedio, preespecificado, del estudio KN-564²⁶ indica que el tratamiento con pembrolizumab, en la adyuvancia del cáncer renal, permite mejorar la DFS con un HR: 0,68

(IC 95%:0,53-0,87) $p=0,001$), [recientemente actualizada a 0,63], sin haber alcanzado aún la mediana de los eventos. La mejora tras 24,1 meses de seguimiento oscila entre el 9-9,6%. En este estudio han sido incluidos pacientes de riesgo intermedio-alto, y alto de recaída y pacientes M1NED (tabla 1). Los resultados de SLE favorables a pembrolizumab fueron consistentes en todos los subgrupos estudiados, incluyendo tanto a los pacientes M1 NED como M0 (intermedio/alto y alto riesgo).

A pesar de estos resultados en SLE, hasta la fecha no se ha podido demostrar un impacto estadísticamente significativo en SG probablemente condicionado por los escasos eventos ocurridos. Así en el primer análisis la HR fue de 0,54 (IC del 95%: 0,30, 0,96) ($p=0,0164037$) y en la reciente actualización (Choueri T et al. ASCO GU 2022) la HR reportada es de 0,52 (IC del 95%: 0,31-0,86; $p=0,0048$) sin alcanzar el límite preestablecido para la significación estadística. Hasta la fecha solo han ocurrido 66 eventos de los 200 precisados para el análisis final de SG.

Aunque el 96,3% de los pacientes con pembrolizumab y el 91,1% del grupo placebo sufrieron un evento adverso como mínimo, la tasa de eventos adversos atribuibles al fármaco por el investigador en el brazo de pembrolizumab (79,1%) fue superior a la atribuida en la rama de placebo (53,4%), siendo de grado 3 o superior en el 18,9% de pacientes que recibieron pembrolizumab frente al 1,2% que recibieron placebo. Sin embargo, esta mayor tasa de eventos adversos observados en el grupo de pembrolizumab, no se ha visto reflejado en una caída significativa en la calidad de vida, según las escalas aplicadas.

Respecto de la toxicidad inmunomediada conocida del pembrolizumab, no se han mostrado nuevos eventos ni frecuencias de aparición diferentes a las conocidas hasta la fecha para el fármaco.

Al menos otros cuatro estudios que analizan estrategias perioperatorias con inmunoterapia en cáncer renal están en marcha. El estudio PROSPER estudia el valor de Nivolumab neoadyuvante y adyuvante, el estudio IMmotion 010 analiza el valor de atezolizumab adyuvante, el CheckMate 914 analiza la combinación de nivolumab e ipilimumab adyuvante y el estudio RAMPART hace un ejercicio similar con durvalumab y tremelimumab. Aun no hay lectura de ninguno de estos estudios. Otros estudios están en marcha testando diferentes fármacos en este contexto, pero sin datos hasta la fecha (Tacconi EMC, Tuthill M, Protheroe A. Review of Adjuvant Therapies in Renal Cell Carcinoma: Evidence to Date. *Onco Targets Ther.* 2020; 13:12301-12316).

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab (administrado, aproximadamente, durante un año de tratamiento, con un máximo de 17 ciclos) ha mostrado su eficacia, de forma clínicamente relevante, en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma de células renales con alto riesgo de recurrencia tras una nefrectomía, o tras una nefrectomía y resección de

lesiones metastásicas durante un año de tratamiento, en un estudio fase 3 aleatorizado y doble ciego. Dicho estudio proporcionó un HR de 0,68 (IC 95%:0,53-0,87) $p=0,001$, sin alcanzar las medianas. La diferencia en las tasas de SLE entre tratamientos a los 12, 18 y 24 meses estuvo entre 9,2% y 9,6%. No se dispone aún del análisis final para SG; el resultado más reciente aporta un HR de 0,52 (IC del 95%: 0,31-0,86; $p=0,0048$) que no alcanza aún la significación preespecificada para un análisis intermedio.

Los problemas de seguridad fueron los ya conocidos para este tipo de fármacos, con 18,9% vs. 1,2% de efectos adversos de grado 3-4 en pembrolizumab y placebo, respectivamente.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede considerar a pembrolizumab como una opción adecuada de tratamiento para los pacientes con riesgo intermedio/alto y alto (según criterios delKN-564 [tabla 1]) tras nefrectomía y los pacientes M1 NED, tras la nefrectomía y la resección de metástasis, a la espera de obtener datos con mayor madurez que evalúen el efecto curativo a largo plazo.

Se desconoce la eficacia del tratamiento con inmunoterapia en primera línea de cáncer renal avanzado en pacientes que hayan recibido pembrolizumab en adyuvancia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de KEYTRUDA® (pembrolizumab) en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas restringiendo su financiación para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma renal de células claras, con riesgo intermedio/alto y alto tras nefrectomía y en los pacientes M1 NED, tras la nefrectomía y la resección de las lesiones metastásicas.

REFERENCIAS

¹Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.

²González del Alba Baamonde A. Cáncer Renal. Sociedad Española de Oncología Médica. Información disponible en: <https://www.seom.org/info-sobre-el-cancer/renal>. [Accesoenero 2021].

³Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176:2353-2358

⁴Ferlay 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.
- ⁵Ferlay 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.
- ⁶Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)
- ⁷Mattila KE, Vainio P, Jaakkola PM. Prognostic Factors for Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Their Application in Adjuvant Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 4;14(1):239. doi: 10.3390/cancers14010239. PMID: 35008402; PMCID: PMC8750145.
- ⁸Coco D, Leanza S. Von Hippel-Lindau Syndrome: Medical Syndrome or Surgical Syndrome? A Surgical Perspective. *J Kidney Cancer VHL*. 2021 Dec 5;9(1):27-32. doi: 10.15586/jkcvhl.v9i1.206. PMID: 34963877; PMCID: PMC8652351.
- ⁹Bui TO, Dao VT, Nguyen VT, Feugeas JP, Pamoukdjian F, Bousquet G. Genomics of Clear-cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2022 Jan 3:S0302-2838(21)02219-3. doi: 10.1016/j.eururo.2021.12.010. Epub ahead of print. PMID: 34991918.
- ¹⁰National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). KidneyCancer. Versión 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
- ¹¹Fontes-Sousa M, Magalhães H, Oliveira A, Carneiro F, Dos Reis FP, Madeira PS, Meireles S. Reviewing Treatment Options for Advanced Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Place for Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Monotherapy? *Adv Ther*. 2022 Jan 13:1–19. doi: 10.1007/s12325-021-02007-y. Epub ahead of print. PMID: 35025061; PMCID: PMC8756748.
- ¹²L, Nakamura T, Casadei-Gardini A, Bruixola G, Huang YL, Hu ZD. Long-term and short-term prognostic value of the prognostic nutritional index in cancer: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021 Nov;9(21):1630. doi: 10.21037/atm-21-4528. PMID: 34926674; PMCID: PMC8640913.
- ¹³Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 706-20.
- ¹⁴Marconi L, Sun M, Beisland C, et al. v Prevalence, disease-free, and overall survival of contemporary patients with renal cell carcinoma eligible for adjuvant checkpoint inhibitor trials. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19(2): e92-e99.
- ¹⁵[eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations .Published: 28 September 2021. T.
- Powles, L. Albiges, A. Bex, et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee]
- ¹⁶Comandone A, Vana F, Comandone T, Tucci M. Antiangiogenic Therapy in Clear Cell Renal Carcinoma (CCRC): Pharmacological Basis and Clinical Results. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 24;13(23):5896. doi: 10.3390/cancers13235896. PMID: 34885006; PMCID: PMC8656563.
- ¹⁷Bimbatti D, Maruzzo M, Pierantoni F, Diminutto A, Dionese M, Deppieri FM, Lai E, Zagonel V, Basso U. Immune checkpoint inhibitors rechallenge in urological tumors: an extensive review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Jan 7:103579. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103579. Epub ahead of print. PMID: 35007699.
- ¹⁸Choueiri et al. *N Engl J Med* 2021;385:683-94.
- ¹⁹Choueri T et al. ASCO GU 2022
- ²⁰ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
- ²¹Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):894-906. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00046-X. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26318520.
- ²²Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, Lee JL, Lim HY, Melichar B, Zemanova M, Rini B, Choueiri TK, Wood L, Reaume MN, Stenzl A, Chowdhury S, McDermott R, Michael A, Izquierdo M, Aimone P, Zhang H, Sternberg CN; PROTECT study investigators. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol*. 2021 Mar;79(3):334-338. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.029. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33461782; PMCID: PMC8407394.
- ²³Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, Chang YH, Escudier B, Donskov F, Magheli A, Carteni G, Laguerre B, Tomczak P, Breza J, Gerletti P, Lechuga M, Lin X, Martini JF, Ramaswamy K, Casey M, Staehler M, Patard JJ; S-TRAC Investigators. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2246-2254. doi: 10.1056/NEJMoa1611406. Epub 2016 Oct 9. PMID: 27718781.
- ²⁴<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/kidney-patient.pdf>
- ²⁵Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam TB, Marconi L, Merseburger AS, Staehler M, Volpe A, Powles T. Updated European Association of Urology Guidelines

Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 May;71(5):719-722. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.034. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986369.

²⁶Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, Hajek J, Symeonides SN, Lee JL, Sarwar N, Thiery-Vuillemin A, Gross-Goupil M, Mahave M, Haas NB, Sawrycki P, Gurney H, Chevreau C, Melichar B, Kopyltsov E, Alva A, Burke JM, Doshi G, Topart D, Oudard S, Hammers H, Kitamura H, Bedke J, Perini RF, Zhang P, Imai K, Willemann-Rogier J, Quinn DI, Powles T; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391. PMID: 34407342.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fernando Gutiérrez Nicolás. Farmacéutico Adjunto. Jefe de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Canarias (CHUC).

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Digestivo, Renal y Próstata.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Neurología, la Asociación Esclerosis Múltiple España, el Foro Español de Pacientes, la 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 GC REvalMed SNS.