

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 105-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con lenvatinib (Kisplyx®) en cáncer renal avanzado en primera línea

Fecha de publicación: 14/02/2023

INTRODUCCIÓN

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

Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y es más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana. La mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 50 años de edad, pero se puede presentar a cualquier edad (5). La incidencia aumenta con la edad hasta los 65 años. Las tasas de CCR más elevadas se han observado en el Este de Asia, América del Norte, Europa y las más bajas en África (5). En España se estima que este año 2021 se diagnosticarán 7180 tumores de este tipo (6).

El CCR se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5% de los casos). 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 desarrollarán 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, 7).

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, que incluyen el carcinoma renal de células claras [ccCCR] (80%), los tumores papilares (15%), los tumores cromóforos (5%) y otros como los tumores de los tubos colectores y aquellos con traslocación (4).

La mayor parte de los pacientes se diagnostican en fase localizada de la enfermedad. Sin embargo, aproximadamente un 25% se diagnostican *de novo* en fase avanzada, debido a la aparición tardía de síntomas y a la poca especificidad de los mismos. Actualmente no se conocen marcadores que ayuden en la detección precoz de este tumor y su diagnóstico se basa, exclusivamente, en la clínica y en pruebas radiológicas (de hecho, un 50% de los nuevos diagnósticos se realizan de forma incidental) (8).

En otro estudio, se refiere que, aproximadamente en un 30% de los pacientes, el cáncer renal se presentará como

enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. Hasta el 30% de los pacientes recaen después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad inicialmente localizada (9).

La mediana de supervivencia general para los pacientes con CCR avanzado varía de aproximadamente entre 8 meses a 4 años. En el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con enfermedad localizada es aproximadamente 85% en comparación con el 10% en aquellos con enfermedad metastásica (4).

El pronóstico y las opciones de tratamiento están determinados por el estadiaje de la enfermedad y el estado funcional del paciente. En todos los tipos de CCR, el pronóstico empeora con el estadio y grado histopatológico (7). Los factores histológicos incluyen grado tumoral, subtipo de CCR, diferenciación sarcomatoide, invasión microvascular, necrosis tumoral e invasión a la grasa perirrenal y sistema colector. Los factores clínicos incluyen el estado funcional, síntomas locales, caquexia, anemia, recuento plaquetario, índice neutrófilo/linfocito, proteína C reactiva y albúmina (7).

Los pacientes con CCR avanzado pueden clasificarse en tres grupos de riesgo pronóstico [buen pronóstico o de riesgo bajo; pronóstico intermedio o de riesgo intermedio; mal pronóstico o de riesgo alto] 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, Consorcio Internacional de la Base de Datos Internacional de Carcinoma de Células Renales)* (7, 10). Otro modelo pronóstico que también se utiliza es el del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, Centro de Cáncer en Memoria de Sloan-Kettering)* (7).

La mediana de supervivencia global (SG) estimada para los pacientes en los grupos de riesgo de IMDC es de 43,2 meses (riesgo bajo), 22,5 meses (riesgo intermedio) y 7,8 meses (riesgo alto), respectivamente (11).

Actualmente, el tratamiento establecido para el cáncer renal avanzado incluye el seguimiento estrecho en casos seleccionados, la nefrectomía citoreductora fundamentalmente en casos de buen pronóstico con baja carga de enfermedad, la resección de metástasis (en enfermedad oligometastásica), la radioterapia de alta precisión (p.ej, SBRT) y/o terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en la administración de tratamiento

antiangiogénico, inmunoterapia o la combinación de ambas estrategias. La utilización de la quimioterapia en CCR queda restringida a los tumores de los tubos colectores y, en raras ocasiones, a las denominadas variantes sarcomatoides. El CCR avanzado es altamente resistente a la quimioterapia y radioterapia convencional y la terapia hormonal (12).

Las opciones terapéuticas actuales en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo son anticuerpos monoclonales frente al VEGF [bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a) (13)], inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR] (sorafenib (14), sunitinib (15), pazopanib (16), tivozanib (17) y cabozantinib (18), este último en pacientes con riesgo intermedio o alto), inhibidores de mTOR (temsirolimus en pacientes con CCR con enfermedad de riesgo alto) (19, 20), pembrolizumab (anti-PD-L1, receptor de muerte programada 1) en combinación con axitinib (21), pembrolizumab en combinación con lenvatinib (21, 22), avelumab (anti-PD-L1) en combinación con axitinib (23), la combinación de nivolumab (anti-PD-1) con ipilimumab (anti-CTLA-4, *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) en pacientes con riesgo intermedio/alto (24) y nivolumab en combinación con cabozantinib en CCRa (24).

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (25).

En la Tabla 1 del anexo se muestran las alternativas similares.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) & LENVATINIB (KISPLIX®)

Lenvatinib (Kysplix®) en combinación con pembrolizumab (Keytruda®) ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos.

Pembrolizumab en combinación con axitinib también está autorizado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos y en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma de células renales con mayor riesgo de recurrencia después de una nefrectomía o después de una nefrectomía y resección de lesiones metastásicas (21).

Lenvatinib también está autorizado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado tras un tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (22).

Keytruda® (pembrolizumab) se presenta como concentrado para solución para perfusión de 25 mg/ml, en viales de 4 ml.

Kysplix® (lenvatinib) se presenta como cápsulas duras de 4 mg y 10 mg.

La dosis inicial recomendada de pembrolizumab en la indicación evaluada es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con lenvatinib 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) administrado por vía oral una vez al día (QD). La dosis diaria de lenvatinib se modificará si es necesario.

Para pembrolizumab no se recomiendan reducciones de la dosis y se debe suspender temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas. Se puede continuar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad mientras se observe beneficio clínico, se confirme la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses (21). La dosis diaria de lenvatinib se modificará si es necesario según el plan de gestión de la dosis/toxicidad. Se continuará el tratamiento con lenvatinib hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib (22). Cuando pembrolizumab se usa en combinación con lenvatinib, uno o ambos medicamentos deben interrumpirse según corresponda.

Según el modelo y la simulación de las relaciones dosis/exposición para la eficacia y seguridad de pembrolizumab, no existen diferencias clínicamente significativas en la eficacia o seguridad entre las dosis de 200 mg cada 3 semanas, 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas (21)

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pembrolizumab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab (21).

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de muerte celular 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 se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. 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 (21).

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4,

y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α , KIT y RET (22).

El efecto antiangiogénico de lenvatinib (multi-ITK) en combinación con el efecto inmunomodulador de pembrolizumab (anti-PD-1) produce un microambiente tumoral con mayor activación de las células T para ayudar a superar la resistencia primaria y adquirida a la inmunoterapia y puede mejorar las respuestas tumorales en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado (21).

Eficacia (21-22, 26-28)

Los datos de eficacia de la combinación lenvatinib y pembrolizumab, proceden del ensayo clínico pivotal de fase 3, KEYNOTE-581 (CLEAR, E7080-G000-307, estudio 307), aleatorizado, abierto y multicéntrico, que compara lenvatinib en combinación con everolimus o pembrolizumab frente a sunitinib en monoterapia, en pacientes con CCR avanzado con componente de células claras, incluidas otras características histológicas como carcinoma sarcomatoide y papilar, en el contexto de primera línea.

En el estudio KEYNOTE-146 (E7080 A001 111) de fase 1b/2, abierto, se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación lenvatinib+pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos metastásicos, incluyendo CCR, y se determinó la dosis máxima tolerada (MTD) de lenvatinib, así como la dosis recomendada de lenvatinib en combinación con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (dosis de tratamiento para todas las indicaciones aprobadas) para la fase 2 (RP2D).

En el ensayo KEYNOTE-581, se aleatorizaron (1:1:1) 1069 pacientes, a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo A (N=357): lenvatinib 18 mg por vía oral, una vez al día, en combinación con everolimus 5 mg por vía oral, una vez al día, ciclos de 21 días.
- Grupo B (N=355): lenvatinib 20 mg por vía oral, una vez al día, en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa, cada 3 semanas hasta 24 meses.
- Grupo C (N=357): sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas y luego, sin tratamiento durante 2 semanas (esquema 4/2).

El tratamiento continuó hasta que se observó toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad según lo determinó el investigador y confirmó un comité de revisión radiológica independiente (CRi) utilizando los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1 (RECIST v1.1). Se permitió la administración de lenvatinib con pembrolizumab tras la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST v1.1 si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que se obtenían beneficios clínicos. El tratamiento con pembrolizumab se prolongó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podía prolongarse más allá de estos 24 meses. No se permitieron

reducciones de dosis de pembrolizumab; aunque si para lenvatinib, en función de cómo estuviera clínicamente indicado.

En el ensayo KEYNOTE-581, se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico o citológico de CCR avanzado, con un componente de células claras y enfermedad medible según criterios RECIST v1.1 definida por presentar al menos uno de los siguientes criterios: ganglio linfático que mide $\geq 1,5$ cm en el eje corto, lesión no ganglionar que mide ≥ 1 cm en el eje largo, las lesiones que han recibido radioterapia de haz externo (EBRT) o terapia locorregional deben mostrar evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad según RECIST v1.1 para ser consideradas una lesión diana; con índice de Karnofsky (KPS) ≥ 70 y con buen estado funcional. Se excluyeron del estudio pacientes que hubieran recibido tratamiento sistémico previo para el CCR (incluido VEGF/VEGFR o cualquier agente), pacientes con metástasis cerebrales activas (salvo si habían sido tratadas con radioterapia o cirugía y se mantenían estables en las 4 semanas previas a la aleatorización), pacientes con enfermedad autoinmune u otras afecciones médicas que requiriesen inmunosupresión sistémica, pacientes con infección activa, pacientes con prolongación del intervalo QTc > 480 ms, pacientes con hemoptisis clínicamente significativa o trastornos hemorrágicos, pacientes con deterioro cardiovascular significativo, aquellos con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, con otras neoplasia malignas activas (excepto por CCR, carcinoma de células escamosas o carcinoma de piel o carcinoma *in situ* de cuello uterino o vejiga) en los últimos 24 meses, así como pacientes con radioterapia previa dentro de los 21 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio, con la excepción de radioterapia paliativa para lesiones óseas, tampoco se incluyeron pacientes con trasplante alogénico de tejido/órgano sólido.

La inclusión de los pacientes en el estudio KEYNOTE-581 se realizó independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. El 31,2% presentaba PD-L1 $< 1\%$, el 36,9% indeterminado y el 32% de los pacientes tenían una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$.

La aleatorización se estratificó por región geográfica (Norteamérica y Europa Occidental frente a “Resto del mundo”) y grupos pronósticos del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* (pronóstico de riesgo favorable, intermedio y desfavorable).

La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio y, a partir de entonces, cada 8 semanas.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios RECIST v1.1 evaluada por un CRi. Entre los criterios de valoración secundarios clave de la eficacia se incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la SLP por evaluación del investigador. Otros criterios de valoración secundarios fueron la calidad de

vida relacionada con la salud (CVRS), evaluada mediante los cuestionarios FKSI-DRS (índice de síntomas renales de la terapia del cáncer: síntomas relacionados con la enfermedad), EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) y *EuroQOL EQ-5D-3L*, la SLP desde la aleatorización hasta la progresión o muerte (lo que ocurriera primero) tras la siguiente línea de tratamiento (SLP2) evaluada por el investigador. Como variables exploratorias, la TRO definida como la proporción de sujetos con mejor respuesta global (BOR, por sus siglas en inglés, *Best Overall Response*) de respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según lo determinado por el investigador con criterios RECIST v1.1., la duración de la respuesta (DR), definida como el tiempo desde la fecha en que se documentó una RC o RP por parte de CRi y por el investigador.

Se establecieron cuatro análisis intermedios y un análisis final. Los resultados presentados para la aprobación de la combinación corresponden al tercero de estos análisis (IA3), que correspondía al análisis final de SLP y un análisis intermedio de SG. Se exponen los resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-581 de la combinación lenvatinib y pembrolizumab *versus* sunitinib del tercer análisis intermedio (IA3) con fecha de corte de datos de 28 de agosto de 2020.

Las características basales de la población del estudio (355 pacientes en el grupo de lenvatinib con pembrolizumab y 357 en el grupo de sunitinib) fueron: mediana de edad de 62 años (intervalo: 29 a 88 años); 41% \geq 65 años, 74% hombres; 75% de raza blanca, 21% asiáticos, 1% de raza negra y 2% de otros orígenes étnicos, el 17% y el 83% de los pacientes presentaban un valor del KPS inicial de 70 a 80 y de 90 a 100, respectivamente. La distribución de pacientes según las categorías de riesgo del IMDC (*Internacional mRCC Database Consortium*) fueron: 33% con pronóstico favorable, 56% con pronóstico intermedio y 10% con pronóstico desfavorable. La distribución de pacientes según los grupos pronósticos del MSKCC fueron: 27% pronóstico favorable, 64% pronóstico intermedio y 9% pronóstico desfavorable. El 99% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica y el 1% enfermedad localmente avanzada.

Los resultados del IA3 fueron consistentes con los del segundo análisis intermedio (IA2) con fecha de corte de 15 de noviembre de 2019. Los resultados de la variable principal (SLP) y las principales variables secundarias (SG y TRO) para la combinación lenvatinib+pembrolizumab en comparación con sunitinib fueron estadísticamente significativos (Tabla 1). La mediana del tiempo de seguimiento de la SLP fue de 22,3 meses (IC 95%: 21,1, 25,6) en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab y de 16,6 meses (IC 95%: 13,1, 18,5) en el grupo de sunitinib. La mediana de duración del tratamiento con lenvatinib+pembrolizumab fue de 17,0 meses. Los resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-581 se resumen en la Tabla 1 y en la Figura 1 tras una mediana de seguimiento de 26,5 meses.

La mediana de SLP evaluada por el CRi con criterios RECIST v1.1 fue de 23,9 meses para la combinación lenvatinib+pembrolizumab y 9,2 meses para sunitinib (HR= 0,39, [IC 95%: 0,32, 0,49], $p < 0,0001$). Los resultados de la SLP según la evaluación del investigador fueron consistentes con los del CRi (mediana de SLP de 22,1 meses para lenvatinib+pembrolizumab y de 9,5 meses para sunitinib, HR = 0,47, [IC 95%: 0,38, 0,58], $p < 0,0001$).

La TRO por criterios RECIST v1.1 evaluada por CRi fue del 71% para el brazo de lenvatinib+pembrolizumab y del 36,1% para sunitinib, diferencia del 34,9% (IC 95%: 28,0; 41,7), con *odds ratio* (OR) de 4,35 (IC 95%: 3,16; 5,97; $p < 0,0001$) a favor de lenvatinib+pembrolizumab. La proporción de sujetos que lograron una RC confirmada según la evaluación del investigador con la combinación lenvatinib+pembrolizumab y con sunitinib fue inferior a la obtenida con el CRi (10,1% y 2,0%, respectivamente).

Tabla 1. Resultado de eficacia en el carcinoma de células renales según el CRi en el estudio CLEAR (KEYNOTE-581)

Variables	Lenvatinib 20 mg + pembrolizumab 200 mg n=355	Sunitinib 50 mg n=357
Supervivencia libre de progresión (SLP)*		
Nº acontecimiento, n (%)	160 (45,1%)	205 (57,4%)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC 95%)	0,39 (0,32, 0,49)	
Valor de p^{\ddagger}	<0,0001	
Tasa SLP 12 meses (%) IC 95%:	70,6% (65,3; 75,2)	38,4 (32,4, 44,3)
Tasa SLP 24 meses (%) IC 95%:	48,9 (42,7, 54,9)	20,7 (15,0, 26,9)
Supervivencia global (SG)		
Número de muertes, n (%)	80 (22,5%)	101 (28,3%)
Mediana de SG en meses (IC 95%)	NA (33,6, NA)	NA (NA, NA)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC 95%)	0,66 (0,49, 0,88)	
Valor de p^{\ddagger}	0,0049	
Tasa SG 12 meses (%) IC 95%:	91,4 (87,9, 93,9)	80,2 (75,5, 84,1)
Tasa SG 24 meses (%) IC 95%:	79,2 (74,1, 83,3)	70,4 (65,0, 75,2)
Tasa de respuesta objetiva (confirmada) (TRO)		
TRO, n (%) [§] (IC 95%)	71% (66, 76)	36,1% (31, 41)
Valor de p	<0,0001	
Duración de la respuesta[#]		
Mediana en meses (intervalo, max, min)	25,8 (1,6+, 36,8+)	14,6 (1,6+, 33,2+)
Mejor Respuesta Global (BOR), n (%)		

Respuestas completas (RC), n (%)	57 (16,1)	15 (4,2)
Respuestas parciales (RP), n(%)	195 (54,9)	114 (31,9)
Enfermedad Estable (EE), n (%)	68 (19,2)	136 (38,1)
Progresión de la enfermedad (PE)	19 (5,4)	50 (14,0)
TRO (RC+RP), n(%)	252 (71,0)	129 (36,1)
IC 95%	(66,3, 75,7) ^b	(31,2, 41,1) ^b
Diferencia (%)	34,9	
(95% CI) ^b	(28,0, 41,7)	
Odds ratio (IC 95%) ^c	4,35 (3,16, 5,97)	
Valor de p ^c	< 0,0001	

EE = enfermedad estable; max = máximo; min = mínimo, n=número de sujetos; NA = no alcanzada RC= respuesta completa; RP = respuesta parcial, RECIST 1.1 = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; OR: *odds ratio*.

* El análisis principal de la SLP incluyó la censura estadística por nuevo tratamiento antineoplásico.

Los resultados de SLP con y sin censura por nuevo tratamiento antineoplásico fueron coherentes.

† Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Bilateral basado en la prueba de orden logarítmico estratificada
§ Respuesta: Mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas

¶ Valor de p nominal bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada.

En el primer análisis final preespecificado de la TRO (mediana de seguimiento de 17,3 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la TRO de lenvatinib+pembrolizumab comparado con sunitinib (cociente de probabilidades (*odds ratio*): 3,84 [IC 95%: 2,81, 5,26], valor de p < 0,0001).

Basado en la estimación de Kaplan-Meier

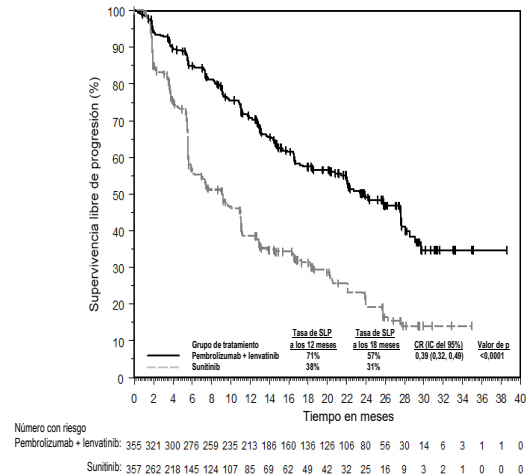
a: "Sin evaluación" incluye sujetos que abandonan o mueren antes de la primera exploración post-basal

b: IC 95% utilizando el método de Aproximación Normal.

c: el *Odds Ratio* y el valor p nominal se calculan utilizando el método de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por factores de estratificación IxRS.

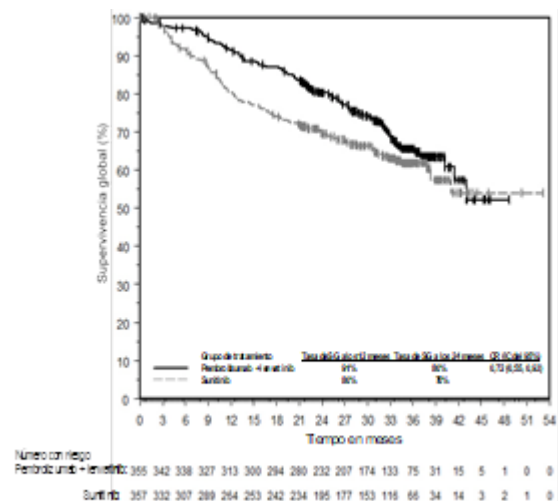
d: IC 95% por el método generalizado de Brookmeyer y Crowley

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el estudio



Un análisis actualizado de la SG tras una mediana de seguimiento de 33,4 meses se obtuvo una HR de 0,72 (IC 95%: 0,55-0,93), con 105/355 (30%) muertes en el grupo del tratamiento combinado lenvatinib+pembrolizumab y 122/357 (34%) en el grupo de sunitinib (Figura 2). Este análisis actualizado de la SG no se ajustó para tener en cuenta tratamientos posteriores. Están pendientes los resultados del análisis intermedio 4 (IA4) y el análisis final de SG.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el estudio CLEAR



Los resultados de otras variables secundarias también fueron favorables al grupo de lenvatinib+pembrolizumab respecto al de sunitinib. La mediana de SLP2 no se había alcanzado en el brazo de lenvatinib+pembrolizumab y fue de 28,7 meses en el brazo de sunitinib (HR=0,50; IC 95%: 0,39, 0,65; p< 0,0001). La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento fue de 12,21 meses para el brazo de lenvatinib+pembrolizumab y de 6,44 meses para sunitinib.

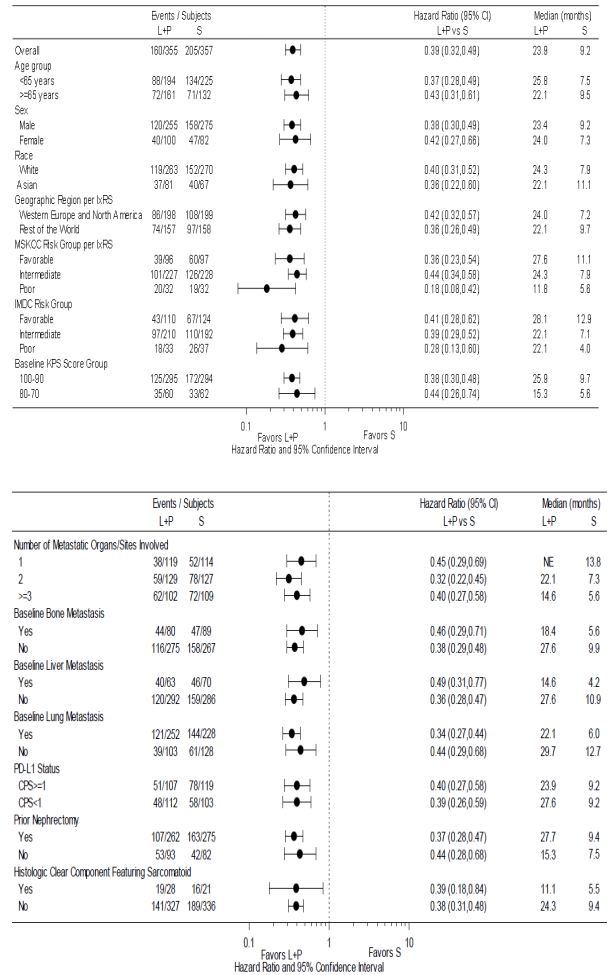
Las respuestas ocurrieron temprano, con una mediana de tiempo hasta la primera respuesta objetiva en el grupo de lenvatinib+pembrolizumab de 1,94 meses (IC 95%: 1,41, 18,50). Entre los sujetos que respondieron, la DR fue más larga en el grupo de lenvatinib+pembrolizumab que en el de sunitinib. La mediana de DR en los respondedores fue de 25,8 meses (IC 95%: 22,1, 27,9) en el grupo de lenvatinib+ pembrolizumab y 14,6 meses (IC 95%: 9,4; 16,7) en el grupo de sunitinib. La TRO según la evaluación del investigador fue coherente con la TRO por el CRi.

Los resultados de calidad de vida (CVRS) obtenidos con los cuestionarios FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L y EQ-VAS deben interpretarse como exploratorios. Los sujetos que recibieron lenvatinib+pembrolizumab refirieron un mejor mantenimiento de la CVRS y menor gravedad de los síntomas relacionados con el cáncer, en comparación con los que recibieron sunitinib. Con un seguimiento medio de 46 semanas, el análisis longitudinal de los cambios con respecto a la situación basal favoreció al grupo que recibió lenvatinib+pembrolizumab comparado con el grupo que recibió sunitinib para la mayoría de las escalas, con diferencias significativas en el cuestionario EORTC QLQ-C30, para el funcionamiento físico, síntomas de fatiga, disnea y estreñimiento y pérdida de apetito. Casi todos los componentes de las escalas favorecieron al grupo de lenvatinib+pembrolizumab, con excepción de las que evaluaban el funcionamiento cognitivo.

Análisis de subgrupos

El estudio KEYNOTE-581 no tenía potencia para evaluar la eficacia de subgrupos individuales. Los resultados de SLP fueron coherentes en todos los subgrupos previamente especificados, grupos pronóstico del MSKCC y estado de expresión de PD-L1 en el tumor. En la Figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SLP. El análisis de subgrupos de la SG (variable secundaria, datos inmaduros) muestra también consistencia en todos ellos.

Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SLP (26, 27).



Data cutoff date: 28 Aug 2020. CPS = combined positive score, CSR = clinical study report, IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IxRS = interactive voice and web response system, KPS = Karnofsky Performance Status, MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, L = lenvatinib, P = pembrolizumab, PD-L1 = programmed cell death ligand-1, RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, S = sunitinib.

En la Tabla 2 se resumen las variables de eficacia por grupo pronóstico de MSKCC especificado previamente y el análisis actualizado de la SG.

Tabla 2. Resultados de eficacia en el estudio KEYNOTE-581 según grupo pronóstico de MSKCC (21, 22)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab frente a sunitinib
	Número de pacientes	Número de acontecimientos	Número de pacientes	Número de acontecimientos	
Supervivencia libre de progresión (SLP) según el CRi ^a					HR de SLP (IC del 95 %)
Favorable	96	39	97	60	0,36 (0,23, 0,54)
Intermedio	227	101	228	126	0,44 (0,34, 0,58)
Desfavorable	32	20	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
Supervivencia global (SG) ^a					HR de SG (IC del 95 %)
Favorable ^b	96	11	97	13	0,86 (0,38, 1,92)
Intermedio	227	57	228	73	0,66 (0,47, 0,94)
Desfavorable	32	12	32	15	0,50 (0,23, 1,08)
SG actualizada ^a					HR de SG (IC del 95 %)
Favorable ^b	96	17	97	17	1,00 (0,51, 1,96)
Intermedio	227	74	228	87	0,71 (0,52, 0,97)
Desfavorable	32	14	32	18	0,50 (0,25, 1,02)

^a Mediana del seguimiento de 26,5 meses (FCD = 28 de agosto de 2020)

^b La interpretación del HR se ve limitada por el bajo número de acontecimientos (24/193 y 34/193)

^c Mediana del seguimiento de 33,4 meses (FCD = 31 de marzo de 2021)

No se realizaron estudios en poblaciones especiales.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Como limitaciones del estudio pivotal, mencionar que los resultados de SG a pesar de mostrar diferencias significativas, son todavía datos inmaduros y necesitan un mayor tiempo de seguimiento para alcanzar el número de eventos necesarios.

En relación al diseño del estudio, es un estudio abierto con riesgo de sesgo, no obstante, la evaluación por un comité radiológico independiente puede reducir el riesgo de este tipo de diseño.

En relación a las características basales, se incluyeron pacientes de las 3 categorías de riesgo IMDC y tres categorías de grupo pronóstico de MSKCC y se realizó un análisis estratificado por subgrupos pronóstico de MSKCC contemplado en el protocolo, por lo que la población de pacientes es heterogénea en términos de pronóstico. Según pronóstico de riesgo IMDC, el 32,9% de los pacientes presentaban pronóstico favorable, el 56,5% riesgo intermedio y sólo el 9,8% riesgo alto o pronóstico desfavorable, los pacientes con factores de peor pronóstico estuvieron infrarrepresentados en el estudio. Los pacientes del ensayo también se clasificaron según las puntuaciones del MSKCC, el 27,2% de los pacientes presentaban pronóstico favorable o riesgo bajo, mientras que el 63,8% presentaban riesgo o pronóstico intermedio y sólo el 9,0% presentaban pronóstico desfavorable, que confirman la baja representatividad de los pacientes de peor pronóstico.

El comparador del estudio sunitinib, se considera aceptable dado que en el momento de iniciarse el estudio era el

estándar de tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, actualmente hay otros regímenes de tratamiento (inhibidores de PD-L1 e ITK) que han desplazado a sunitinib como estándar de tratamiento en primera línea en CCR avanzado (29-31).

Entre los grupos de tratamiento no se consideró la monoterapia con lenvatinib y/o la monoterapia con pembrolizumab, lo que dificulta la evaluación cuantitativa de la contribución de cada componente a la combinación.

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio pivotal se consideran adecuados. Las variables primaria y secundarias también se consideran adecuadas (SLP y SG respectivamente), si bien es especialmente interesante comprobar el beneficio en SG, ya que la SLP es una variable con limitada fiabilidad en los inhibidores del punto de control inmunológico y, sobre todo, en la práctica clínica hay que responder a la pregunta de si es preferible, en la estrategia global del tratamiento, añadir el inhibidor del punto de control inmunológico en primera línea o reservarlo para la segunda.

Aunque la autorización es en CCR (independientemente de la histología), no se incluyeron pacientes con CCR de células no claras. Por otra parte, las características demográficas y de la población en general, estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento (grupos B y C) y se consideran representativas de la población con CCR. Según la clasificación IMDC, el porcentaje de pacientes con tumores de riesgo intermedio fue ligeramente superior en el grupo activo (59,2%) que en el control (53,8%).

Evaluaciones por otros organismos

En la guía ESMO de CCR (29, 30), la combinación de lenvatinib+pembrolizumab en primera línea tiene un nivel de recomendación I A en todos los grupos de riesgo de la clasificación IMDC, de acuerdo con los resultados del estudio KEYNOTE-581 que mostraron resultados favorables y estadísticamente significativos para la combinación lenvatinib+pembrolizumab vs. sunitinib en la variable principal de eficacia (SLP). Igualmente, la guía ESMO recomienda para tratamiento de primera línea con nivel de recomendación I A, la combinación pembrolizumab+axitinib y la combinación nivolumab+cabozantinib en todos los grupos de riesgo, y la combinación nivolumab+ipilimumab con nivel de recomendación I A, en los grupos de riesgo intermedio y alto.

La asociación Europea de Urología (32) recomienda (nivel 1b) el tratamiento con pembrolizumab en combinación con axitinib, lenvatinib con pembrolizumab o nivolumab con cabozantinib para el tratamiento de pacientes previamente no tratados con CCR avanzado así, como el tratamiento de nivolumab con ipilimumab en pacientes con riesgo intermedio/alto.

Hay una evaluación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en curso, GID-TA10629, cuyos resultados están previstos para enero de 2023 (33).

Seguridad (21-22, 26-28)

El perfil de seguridad de lenvatinib en monoterapia procede de 11 estudios de pacientes con diferentes tipos de cáncer en los que se administró lenvatinib 24 mg una vez al día (N=1119), siendo similar al de otros inhibidores de los receptores tirosina-cinasa (IRTK) que inhiben selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes ($\geq 25\%$ de pacientes) fueron: diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea, pérdida de apetito, hipertensión, estomatitis, disfonía, pérdida de peso, proteinuria y artralgia. Los AA de grado 3-4 más frecuentes asociados a lenvatinib (frecuencia $\geq 2\%$) fueron dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, hipertensión, pérdida de peso, pérdida de apetito, proteinuria, astenia, fatiga, hiponatremia, anemia, disfonía, neumonía y síndrome de eritrodiseptesia palmo-plantar (SEPP). Los eventos clínicamente significativos (definidos para lenvatinib) son acontecimientos tromboembólicos arteriales, disfunción cardíaca, hipotiroidismo, perforación gastrointestinal, fistulas, hemorragia, hepatotoxicidad, hipertensión, hipocalcemia, SEPP, síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), proteinuria, prolongación del intervalo QT y eventos renales. La mayoría de los AA con lenvatinib se pueden manejar con modificaciones de la dosis y con atención médica estándar.

El perfil de seguridad de pembrolizumab es ampliamente conocido, incluyendo entre sus efectos adversos más frecuentes cuando se administra en monoterapia: fatiga, náuseas y diarrea. La mayoría de las reacciones adversas notificadas de pembrolizumab en monoterapia fueron de grados 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron las relacionadas con el sistema inmunitario (neumonitis autoinmune, colitis, hepatitis, rash, nefritis) y reacciones graves asociadas a la perfusión.

Los AA con sunitinib, notificados con mayor frecuencia en el estudio KEYNOTE-581 ($> 30\%$) fueron diarrea (49,4%), hipertensión (41,5%), estomatitis (38,5%), SEPP (37,4%), fatiga (36,8%), náuseas (33,2%) y disminución del apetito (30,9%).

Los AA notificados con mayor frecuencia con la combinación lenvatinib+pembrolizumab ($\geq 30\%$ de los pacientes) fueron diarrea (61,8%), hipertensión arterial (51,5%), fatiga (47,1%), hipotiroidismo (45,1%), disminución del apetito (42,1%), náuseas (39,6%), estomatitis (36,6%), proteinuria (33,0%), disfonía (32,8%) y artralgia (32,4%). Los AA de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron hipertensión arterial (26,2%), lipasa elevada (12,9%), diarrea (9,5%), proteinuria (8,0%), amilasa elevada (7,6%), pérdida de peso (7,2%) y fatiga (5,2%).

El perfil de seguridad de lenvatinib en combinación con pembrolizumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR avanzado procede de 352 sujetos del brazo B del estudio KEYNOTE-581. Para permitir una caracterización relativa del perfil de seguridad de la combinación respecto a cada componente por separado,

durante la evaluación se proporcionaron datos de seguridad de lenvatinib y pembrolizumab en monoterapia obtenidos de un conjunto agrupado de estudios, que mostraron menor frecuencia de AA en todas las categorías evaluadas.

En el momento del corte de datos (28 de agosto de 2020) del estudio KEYNOTE-581, la mediana de duración del tratamiento con lenvatinib+pembrolizumab fue de 17 meses y de 7,84 meses con sunitinib. Un 64,2%, 44,0% y 29,0% de los sujetos recibieron lenvatinib durante ≥ 12 meses, ≥ 18 meses y ≥ 24 meses, respectivamente, y 60,5% 39,8% y el 15,6% de los sujetos recibieron pembrolizumab durante ≥ 12 meses, ≥ 18 meses y ≥ 24 meses, respectivamente. La mediana de la intensidad de la dosis de lenvatinib fue del 69,65% de la dosis prevista, mediana de 13,93 mg/día. La mediana de la intensidad de la dosis de sunitinib fue del 83,18% de la dosis prevista (mediana de 41,59 mg/día). La mediana del número de dosis de pembrolizumab fue de 22.

El perfil de toxicidad de la combinación lenvatinib+pembrolizumab fue peor comparado con sunitinib. Se informaron AA en el 99,7% vs 98,5% de los pacientes que recibieron lenvatinib+pembrolizumab y sunitinib, respectivamente, AA relacionados con el tratamiento en el 96,9% vs 92,1%, respectivamente, AA de grado ≥ 3 y AA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en el 82,4% vs. 71,8% y 71,6% vs. 58,8%, respectivamente, AA graves (AAG) no mortales en el 50,0% vs. 32,6%, respectivamente, AA fatales en el 4,3% vs. 3,2%, respectivamente y las suspensiones del tratamiento de cualquier fármaco por AA fueron del 37,2% vs. 14,4%, respectivamente. La incidencia de AA que llevaron a la interrupción de todos los fármacos del estudio fue similar en el grupo que recibió tratamiento con lenvatinib+pembrolizumab y sunitinib (13,4% vs. 14,4%). Los AA que llevaron a reducir la dosis de lenvatinib y suspensión de alguna dosis con cualquiera de los fármacos del estudio en el grupo que recibió la combinación lenvatinib+pembrolizumab fueron más frecuentes que las reducciones o interrupciones de la dosis en el grupo de sunitinib (68,8% vs. 50,3% y 78,4% vs. 53,8%, respectivamente). La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis de lenvatinib fue de 1,9 meses. Los AA que llevaron a suspender lenvatinib y pembrolizumab en más de un sujeto fueron la insuficiencia renal aguda, neumonitis, proteinuria y erupción cutánea. El 5,1% de los pacientes interrumpieron el fármaco del estudio debido a trastornos cardíacos, incluidos 9 pacientes con infarto de miocardio (incluyendo también infarto agudo de miocardio), 2 pacientes con síndrome coronario agudo y 2 pacientes con miocarditis. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que dieron lugar a la reducción de la dosis o a la interrupción del tratamiento con lenvatinib fueron diarrea (25,6%), hipertensión arterial (16,1%), proteinuria (13,7%), fatiga (13,1%), disminución del apetito (10,9%), SEPP (10,7%), náuseas (9,7%), astenia (6,6%), estomatitis (6,2%), lipasa elevada (5,6%) y vómitos (5,6%).

La incidencia de AA relacionados con el tratamiento con la combinación lenvatinib+pembrolizumab fue consistente con los ya conocidos para lenvatinib o pembrolizumab en monoterapia, con las excepciones de diarrea (54,5%, 45,4% y 10,7%), hipotiroidismo (42,6%, 11,1% y 9,6%), aumento de amilasa (15,1%, 0,9% y 0,2%) y aumento de lipasa (14,2%, 2,8% y 0,3%). En general, también fueron consistentes los AA de grado 3 y 4 observados con la combinación lenvatinib+pembrolizumab y con lenvatinib o pembrolizumab en monoterapia, con algunas excepciones.

La mayoría de los pacientes experimentaron AA de grado ≥ 3 (82,4% vs. 71,8% con lenvatinib+pembrolizumab y sunitinib, respectivamente). Los AA de grado 3 más frecuentes ($\geq 5\%$ de los sujetos en cualquiera de los brazos) para la combinación lenvatinib+pembrolizumab y sunitinib, respectivamente, fueron: hipertensión (27,6% vs. 18,8%), diarrea (9,7% vs. 5,0%), pérdida de peso (8,0% vs. 0,3%), proteinuria (7,7% vs. 2,9%), aumento de amilasa (7,4% vs. 2,1%), aumento de lipasa (7,1% vs. 6,2%) y astenia (5,4% vs. 4,4%). Se produjeron AA de grado 4 en el 14,8% de los sujetos del grupo de combinación y en el 9,4% de los sujetos del grupo con sunitinib. Los únicos AA de grado 4 que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los sujetos con la combinación o con sunitinib fueron las elevaciones de la lipasa (5,7% vs. 2,6%) y amilasa (1,7% vs. 2,6%).

Los AAG que ocurrieron con una mayor incidencia en pacientes que recibieron lenvatinib+pembrolizumab en comparación con aquellos que recibieron sunitinib fueron, respectivamente: diarrea (3,4% vs. 1,2%), neumonitis (2,6% vs. 0%), vómitos (2,8% vs. 0,9%), insuficiencia renal aguda (2,3% vs. 1,2%), hipertensión (2,3% vs. 0,6%), insuficiencia suprarrenal (2,0% vs. 0%), infarto de miocardio (1,7% vs. 0,3%), infarto agudo de miocardio (1,4% vs. 0%), hepatitis inmunomediada y aumento de lipasa (1,1% vs. 0% para ambos), insuficiencia renal (1,1% vs. 0,6%) y pancreatitis (1,7% vs. 0%).

La incidencia de AA de especial interés (AAEI) fue mayor con la combinación lenvatinib+pembrolizumab (60,8%) que la informada en los estudios de pembrolizumab en monoterapia (25,1%), así como los AAEI grado ≥ 3 (14,8% vs. 6,5%), AAEI graves (12,5% vs. 6,5%) y AAEI que llevan a suspender el tratamiento con pembrolizumab (10,2% vs. 3,9%, respectivamente), si bien, la mayoría de los AAEI fueron de grado 1 y 2. La mayor incidencia de AAEI en los pacientes que recibieron la combinación lenvatinib+pembrolizumab respecto a pembrolizumab en monoterapia se debió principalmente a hipotiroidismo (47,2% vs. 11,1%, respectivamente), hipertiroidismo (8,0% vs. 4,2%), insuficiencia suprarrenal (5,1% vs. 0,8%), erupción cutánea grave (5,1% vs. 1,6%) y pancreatitis (2,8% vs. 0,3%).

Con la combinación lenvatinib+pembrolizumab, se han comunicado incidencias más altas de acontecimientos adversos (AA) en los subgrupos de mayor edad que en el subgrupo de <65 años, especialmente AA de grado ≥ 3 , AA graves (AAG), AAG de grado 5 y AA que llevan a la interrupción del tratamiento. El 43,0% de los sujetos con

edades entre ≥ 65 a <75 años y el 55,6% de los ≥ 75 años, interrumpieron el tratamiento con lenvatinib o pembrolizumab, en comparación con el 29,5% de los <65 años. Las diferencias fueron especialmente notables para eventos clínicamente significativos de proteinuria y eventos renales. Los datos en ≥ 75 años son limitados debido al pequeño número de pacientes ($n = 45$). También se observó un perfil de seguridad más desfavorable en los pacientes con aclaramiento de creatinina CrCl basal <60 ml/min en comparación con el subgrupo de pacientes con CrCl ≥ 60 ml/min (65%) con respecto a los AA de grado ≥ 3 , AA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, AA mortales, AAG, AAG no fatales y discontinuaciones del tratamiento por AA; aunque se observó de manera similar en el grupo de sunitinib. También fue mayor la incidencia de AA de grado ≥ 3 y AA que llevaron a la interrupción del tratamiento en pacientes con hipertensión.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 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, únicamente podríamos aplicarla para la valoración de lenvatinib con pembrolizumab frente a sunitinib, ya que carecemos de una comparación directa frente a pembrolizumab más axitinib o nivolumab más ipilimumab o nivolumab con cabozantinib, alternativas que han mostrado también beneficio en SG frente a sunitinib en este escenario.

En pacientes con CCR avanzado, la escala de magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS), para lenvatinib en combinación con pembrolizumab en el tratamiento de primera línea del CCRcc avanzado (pronóstico bueno, intermedio y pobre) utiliza el formulario 2b (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y mediana de SLP con el tratamiento estándar > 6 meses) (34). En esta situación, la magnitud del beneficio clínico se ha valorado como 4, con HR de 0,39 y ganancia de 14,7 meses respecto al control en la mediana de SLP y con HR de 0,66 y ganancia de 8,8 meses respecto al control en SG. Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v.1.1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico. Se considera que dicha valoración de un beneficio clínico sustancial es adecuada para la combinación lenvatinib con pembrolizumab, teniendo en cuenta la observación de un beneficio relevante en SG en el análisis provisional, si bien este deberá confirmarse mediante un análisis más maduro.

Para las combinaciones nivolumab con cabozantinib, lenvatinib con everolimus, nivolumab con ipilimumab, y pembrolizumab con axitinib, también se obtiene una puntuación en la escala ESMO-MCBS de 4 (30).

El tratamiento combinado de lenvatinib con pembrolizumab demostró superioridad frente a sunitinib en SLP (variable principal de eficacia) y en SG y TRO (variables secundarias) en pacientes con CCR avanzado en

primera línea de tratamiento, con un perfil de seguridad menos favorable que sunitinib en el estudio pivotal KEYNOTE-581. Con la combinación lenvatinib con pembrolizumab se obtuvieron tasas más altas de incidencia en todas las categorías de AA, principalmente AA de grado 3-5, AAG y discontinuaciones del tratamiento por AA, así como mayor tasa de ajustes de dosis (reducciones y suspensiones de dosis).

Al ajustar por duración del tratamiento, la proporción de AA y AA de grado ≥ 3 son comparables entre ambos grupos de tratamiento (15,64 AA por sujeto año (SA) para la combinación de lenvatinib con pembrolizumab y 18,20 para sunitinib y AA de grado ≥ 3 , 1,95 y 2,06, respectivamente). Sin embargo, los AAG se mantienen más elevados con la combinación de lenvatinib más pembrolizumab con respecto a sunitinib (0,77 vs 0,55 por SA, respectivamente).

DISCUSIÓN

La inhibición de los puntos de control con anticuerpos monoclonales y el bloqueo inhibitorio de los receptores PD-1 de las células T o del antígeno citotóxico asociado a los linfocitos T (CTLA-4) tiene como objetivo restaurar la inmunidad mediada por las células T dirigida al tumor (35). Actualmente están autorizadas en primera línea de tratamiento del CCR las combinaciones pembrolizumab+axitinib, avelumab+axitinib, nivolumab+cabozantinib, lenvatinib+pembrolizumab y nivolumab+ipilimumab, esta última sólo en pacientes de riesgo intermedio/alto según los criterios del IMDC (24, 36). No hay una combinación de un inhibidor PD-1 con un ITK de VEGFR que se pueda considerar estándar (28, 29) y no se dispone de una comparación indirecta ajustada que permita evaluarlos entre sí.

Sunitinib, pazopanib o tivozanib y cabozantinib, este último en pacientes de riesgo intermedio o elevado de IMDC, son alternativas a las combinaciones de los inhibidores de PD-1 en primera línea cuando la inmunoterapia está contraindicada o no disponible (29, 30, 37), la vigilancia activa puede ser apropiada para pacientes seleccionados con IMDC de riesgo favorable y enfermedad con baja carga tumoral (7). Otros agentes autorizados en CCR avanzado en primera línea son bevacizumab+IFN α y los inhibidores de mTOR, temsirolimus en pacientes considerados de alto riesgo según la categoría de riesgo de MSKCC y everolimus.

A pesar de los últimos avances en el tratamiento de pacientes con CCR avanzado, los resultados en las principales variables de eficacia (SLP y SG) en primera línea continúan siendo limitados, especialmente para los pacientes en los grupos de riesgo intermedio y pobre.

Los resultados de lenvatinib en combinación con pembrolizumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado, se basan en el IA3 (análisis final de la SLP y análisis intermedio de la SG) del estudio pivotal de fase 3

abierto, KEYNOTE-581 (26-28). Las características demográficas basales y de la enfermedad estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento, excepto una ligera diferencia en el porcentaje de pacientes de riesgo intermedio. La mediana de SLP (variable principal) evaluada por CRi fue de 23,9 meses para lenvatinib+pembrolizumab y de 9,2 meses para sunitinib, con tasas de eventos para el grupo de lenvatinib+pembrolizumab del 45,1% y para el grupo de sunitinib del 57,4% (HR 0,39, [IC 95%: 0,32, 0,49], $p < 0,0001$), diferencia estadísticamente significativa. Este beneficio en SLP se puede considerar relevante. Las curvas de Kaplan-Meier de SLP mostraron una separación temprana (a partir de los 2 meses) y continuaron separadas hasta la fecha de corte de datos. Los resultados de la SLP según la evaluación del investigador fueron consistentes con los del CRi. Los resultados de SG (variable secundaria) se consideran bastante inmaduros (tasa de mortalidad del 22,5% y 28,3% con lenvatinib+pembrolizumab y sunitinib, respectivamente), la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los grupos de tratamiento, obteniéndose una HR de 0,66 (IC 95%: 0,49, 0,88, $p = 0,0049$) favorable a la combinación. La TRO evaluada por CRi fue del 71,0% en el grupo de lenvatinib+pembrolizumab y del 36,1% en el grupo de sunitinib, diferencia también estadísticamente significativa. Hubo mayor número de pacientes con RC en el grupo de lenvatinib+pembrolizumab que en el de sunitinib (16,1% frente a 4,2%). Los resultados de la TRO evaluados por el investigador fueron confirmatorios. Entre los sujetos que respondieron, la mediana de DR fue de 25,8 meses con lenvatinib+pembrolizumab y de 14,6 meses con sunitinib. Los resultados de la SLP2 eran inmaduros, con una tasa de eventos del 27,9%; y del 43,7% en el grupo de lenvatinib+pembrolizumab y sunitinib, respectivamente, no se alcanzó la mediana de SLP2, un porcentaje relativamente bajo de pacientes había recibido terapia sistémica posterior para el cáncer. Los resultados de CVRS favorecieron al grupo de tratamiento con lenvatinib+pembrolizumab frente a sunitinib en la mayoría de los dominios evaluados con los distintos cuestionarios, si bien, los resultados evaluados en calidad de vida deben interpretarse con cautela, ya que se trata de un estudio abierto.

Los resultados del análisis de subgrupos de SLP del estudio KEYNOTE-581 (26-28), mayoritariamente favorecieron al grupo que recibió lenvatinib+pembrolizumab frente a sunitinib (HR < 1). La inmadurez de los datos de SG sigue siendo en la actualidad la principal fuente de incertidumbre, por ello se proporcionarán datos actualizados del estudio KEYNOTE 581 cuando estén disponibles.

En cuanto al perfil de seguridad de la combinación lenvatinib+pembrolizumab, en el estudio KEYNOTE-581 (26-28) se observó un perfil de toxicidad más desfavorable en comparación con el de sunitinib, con diferencias entre grupos de tratamiento en términos de AA de grado ≥ 3 (82,4% vs. 71,8%), AAG no mortales (50,0% vs. 32,6%) y AA que llevan a la interrupción del tratamiento con lenvatinib, pembrolizumab o ambos fármacos (37,2%). La

discontinuación de ambos fármacos fue similar a la discontinuación de sunitinib (13,4% vs 14,4%). Los AA más frecuentes ($\geq 40\%$) con lenvatinib en combinación con pembrolizumab fueron: diarrea, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito y fatiga. El patrón de AA observados fue en general, coherente con lo que se esperaría de cada fármaco individual, con perfiles de toxicidad superpuestos. También la combinación lenvatinib+pembrolizumab, presenta un perfil de toxicidad más desfavorable que la de sus componentes por separado, y aunque estas comparaciones proceden de comparaciones indirectas entre diferentes estudios, entra dentro de lo esperado. No se identificaron nuevas señales de seguridad. La tolerabilidad del régimen combinado parece peor con la edad.

La combinación de lenvatinib 18 mg/día con everolimus 5 mg/día, hasta progresión, fue el tercer grupo (C) de tratamiento del ensayo KEYNOTE-581 (26-28). Los resultados de eficacia de la combinación lenvatinib+everolimus frente a sunitinib, fueron favorables a la combinación en la variable principal de eficacia SLP, pero no en SG. La mediana de SLP fue de 14,7 meses (IC 95%: 11,1-16,7 meses) con lenvatinib+everolimus y de 9,2 meses (IC 95%: 6,0-11,0 meses) con sunitinib (HR 0,65; IC 95%: 0,53-0,80, $p < 0,001$), diferencia estadísticamente significativa. Los resultados en SG de la combinación lenvatinib+everolimus no aportaron beneficio respecto a sunitinib (HR 1,15; IC 95%: 0,88-1,50), y con un peor perfil de seguridad. Las reducciones de dosis por toxicidad relacionada con el tratamiento fueron frecuentes (73,2% lenvatinib+everolimus vs. 50,3% sunitinib).

Pembrolizumab también está autorizado en CCR avanzado como tratamiento de primera línea, en combinación con axitinib (21). La combinación de pembrolizumab con axitinib se considera en las guías de práctica clínica (9, 29, 32, 38) como una opción para la primera línea en CCR avanzado con histología predominante de células claras independientemente del subgrupo pronóstico de IMDC y del valor del marcador de expresión tumoral PD-L1, de la edad, sexo, nefrectomía previa o número de órganos afectados, al haber demostrado ser superior a sunitinib en términos de SG, SLP y TRO en el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-426, de fase 3, abierto, aleatorizado (1:1) y controlado con sunitinib (39). Los pacientes con CCR de células no claras no se incluyeron en el ensayo. A fecha de corte de datos de 24-agosto-2018 (primer análisis intermedio) se observó un beneficio estadísticamente significativo en la SG (variable co-primaria) para pembrolizumab+axitinib sobre sunitinib (HR 0,53, IC 95%: 0,38-0,74; $p = 0,00005$) con un 13,7% y 22,6% de eventos en el brazo de pembrolizumab+axitinib y sunitinib, respectivamente, aunque los resultados de este análisis intermedio eran aún inmaduros. No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos de tratamiento. En la actualización de datos de 2-enero-2019 (39), se observó beneficio tanto en SLP como en SG en la población ITT para la combinación de pembrolizumab+axitinib respecto a sunitinib (HR 0,69; IC95%: 0,57-0,83 y HR 0,59; IC95%

0,45-0,78), con resultados consistentes en todos los subgrupos analizados. En el análisis actualizado de TRO, los resultados fueron muy similares a los informados en el primer análisis intermedio. La inmadurez de los datos de SG no permite sacar conclusiones sólidas con respecto al grupo de riesgo favorable de IMDC, debiendo presentar los resultados finales para caracterizar en este subgrupo la eficacia de pembrolizumab+axitinib. En general, de acuerdo con los datos actualizados, se observa un beneficio en términos de SLP y TRO en todos los grupos de riesgo de IMDC. El beneficio en SG para la combinación de pembrolizumab y axitinib se confirma en el segundo análisis intermedio, con una mediana de 27 meses de seguimiento (39).

La combinación de avelumab con axitinib también ha sido autorizada independientemente del subgrupo pronóstico de IMDC y del valor del marcador de expresión tumoral PD-L1 en base a los resultados de las variables secundarias SG y SLP en la población global del estudio, los resultados de la SG son inmaduros y no se ha alcanzado la significación estadística, lo cual crea incertidumbre con respecto al beneficio a largo plazo (40). La evaluación de la eficacia y seguridad de la combinación de avelumab y axitinib en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea, se basa principalmente en los resultados de SLP del primer análisis intermedio del ensayo JAVELIN Renal 101, de fase 3, aleatorizado (1:1) y abierto de avelumab en combinación con axitinib frente a sunitinib en monoterapia (41). Aunque la combinación de avelumab y axitinib tiene indicación aprobada, por el momento, no constituye una alternativa terapéutica hasta que no se disponga de los datos maduros de SG, considerando que se dispone de otras opciones que aumentan significativamente la SG (40) y no está incluido en el esquema de tratamiento de las guías ESMO (29).

Otra combinación con inmunoterapia aprobada en primera línea del CCR es nivolumab en combinación con ipilimumab (42). En el estudio pivotal CA209214 (CheckMate214) de fase 3, abierto, 847 pacientes con CCR avanzado o metastásico y con un componente de células claras y no tratados previamente, con enfermedad de riesgo intermedio/alto de acuerdo al criterio IMDC, fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab o la monoterapia con sunitinib (42, 43). En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de nivolumab+ipilimumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1 (24). En una actualización posterior con un seguimiento mínimo de 24 meses, el HR fue 0,66 (IC 99,8%: 0,48- 0,91) con el 39% de eventos en el grupo de la combinación y el 50% en el grupo de sunitinib. A los 24 meses, la tasa de SG fue del 66,5% (IC 95%: 61,8-70,9) para nivolumab+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 meses con sunitinib (HR 0,82; IC95%: 0,64-1,05, $p = 0,0331$), no estadísticamente significativa. En cuanto a la tasa de respuesta global (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 (42). Se ha publicado una actualización con un seguimiento mínimo de 48 meses (mediana de seguimiento de 55 meses), confirmando un beneficio significativo en SG en los pacientes de pronóstico intermedio y pobre con nivolumab+ipilimumab frente a sunitinib (mediana de 48,1 meses vs. 26,6 meses, HR 0,65 (0,54-0,78) (36). 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 (42). 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 nivolumab+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) (42). En pacientes con edad avanzada (>65 años) existen dudas del beneficio adicional de la combinación de nivolumab con ipilimumab.

El tratamiento de combinación de nivolumab con ipilimumab en el estudio CA209214 se asoció con una menor frecuencia de AA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (62,6% sunitinib frente a 45,7% nivolumab+ipilimumab), pero una mayor frecuencia de AA graves relacionados con el tratamiento (29,6% nivolumab+ipilimumab frente a 15,1% sunitinib) y AA graves de grado 3-4 (22,1% nivolumab+ipilimumab vs. 12,0% sunitinib), aunque la frecuencia general de AA 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 de interrupciones del tratamiento, si bien no se permitió la reducción de dosis del tratamiento con nivolumab ni con ipilimumab, y sí con sunitinib (42).

La combinación nivolumab más cabozantinib ha sido autorizada en primera línea del CCR avanzado o metastásico sin tratamiento previo, en todos los grupos pronósticos de la IMDC e independientemente del resultado de la expresión tumoral de PD-L1, basándose en los resultados de SLP (variable principal) del estudio fase 3 CA2099ER, en el que se incluyeron pacientes de las distintas categorías de riesgo IMDC (24, 44, 45). El porcentaje de participantes según las distintas categorías de riesgo IMDC fue de 22,6%, 57,6% y 19,7% para los riesgos favorable, intermedio y alto, representando de manera general la población de la práctica clínica habitual. El estudio CA2099ER alcanzó su criterio de valoración principal en un análisis final planificado previamente para la SLP. La combinación de nivolumab+cabozantinib demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP por revisión central independiente enmascarada (RCIE) en comparación con sunitinib: HR 0,52; p <0,0001

(fecha de corte de datos 10 de septiembre de 2020). La mediana de la SLP fue 8,6 meses más prolongada con nivolumab+cabozantinib en comparación con sunitinib (16,95 vs 8,31 meses, respectivamente) (44, 45). El beneficio de SLP en el brazo de nivolumab+cabozantinib se observó en los distintos grupos de riesgo del estudio según pronóstico IMDC, expresión tumoral de PD-L1 y por región geográfica. También se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en SG en la población ITT en el brazo de nivolumab+cabozantinib vs. sunitinib (HR 0,60; IC del 98,89%: 0,40, 0,89, p = 0,001), con resultados aun muy inmaduros, no habiéndose alcanzado la mediana de SG en ningún brazo del estudio, en la última actualización de datos (44-46). Se produjo una respuesta objetiva en el 55,7% de los pacientes que recibieron nivolumab más cabozantinib y en el 27,1% de los que recibieron sunitinib (p <0,001) (46). Pese a que el ensayo pivotal permitía, a criterio del investigador, proseguir el tratamiento con la combinación más allá de la progresión inicial definida por RECIST versión 1.1 si el paciente tenía un beneficio clínico y toleraba el fármaco del estudio, 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. Con esta combinación, se observa alguna incertidumbre en el beneficio en SG para mayores de 65 años que, como en el efecto observado para nivolumab más ipilimumab, sería compatible con la menor activación linfocitaria en ancianos.

En cuanto al perfil de seguridad, el tratamiento con nivolumab+cabozantinib resultó en un perfil de toxicidad ligeramente peor en comparación con sunitinib. Se notificaron frecuencias similares de AA (99,7% nivolumab+cabozantinib vs. 99,1% sunitinib, AA de grado 3-4 (70,3% vs. 65,3%, respectivamente), con mayor AAG (46,3% vs. 39,7%) y AAG relacionados con el tratamiento (24,4% vs. 12,8%) en el grupo de nivolumab+cabozantinib frente a sunitinib. Los AA más frecuentes en el brazo nivolumab+cabozantinib fueron diarrea (63,8%), SEPP (40,0%), hipertensión (34,7%), hipotiroidismo (34,1%), fatiga (32,2%), aumento de ALT (28,1%), disminución del apetito (28,1%), náuseas (26,6%) y aumento de AST (25,3%). Los AA de grado 3-4 comunicados con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab+cabozantinib fueron hipertensión (12,5%), hiponatremia (9,4%), SEPP (7,5%), diarrea (6,9%), aumento de la lipasa (6,3%). No hubo grandes diferencias en las frecuencias de AA de grado 3-4 entre el brazo de nivolumab+cabozantinib y el de sunitinib. Los AAG más frecuentes en el brazo de nivolumab+cabozantinib fueron diarrea (4,7%), progresión de neoplasias malignas (4,1%), neumonitis (2,8%), embolia pulmonar (2,8%), neumonía (2,2%) e hiponatremia (2,2%), no hubo diferencias a destacar entre los dos brazos del estudio, excepto por la diarrea (4,7% en el brazo nivolumab+cabozantinib vs. 0% en el brazo de sunitinib). Los eventos tromboticos venosos y mixtos fueron más frecuentes con nivolumab+cabozantinib (7,2% vs. 2,5%, respectivamente) y así como la hepatotoxicidad (4,4% vs.

1,3%, respectivamente) (44, 45). La suspensión de cualquier fármaco del estudio por AA fue algo mayor en el brazo de nivolumab+cabozantinib (19,7%) vs. sunitinib (16,9%). En el brazo de nivolumab+cabozantinib, la elevación de ALT (1,9%) y AST (1,6%) y la proteinuria (1,6%) fueron los motivos más frecuentes para la interrupción del tratamiento (44, 45). El perfil de toxicidad de nivolumab+cabozantinib parece manejable con retrasos de dosis, reducciones de dosis y, en el caso de AA relacionados con el sistema inmunológico, terapias inmunomoduladoras.

Además de las debilidades propias de una comparación indirecta, para la inmunoterapia la variable SLP tiene una fiabilidad limitada que, añadido a resultados inmaduros de SG, hace que no sea posible considerar de forma fiable la equivalencia o superioridad de una combinación sobre otra. Además, es necesario considerar que hay diferencias en las características basales de las poblaciones evaluadas en cada estudio, principalmente el porcentaje de pacientes con tumores de riesgo alto, que puede influir en los resultados obtenidos.

Actualmente sunitinib, pazopanib, tivozanib y la combinación de bevacizumab más IFN- α en todos los grupos de riesgo, cabozantinib en pacientes de pronóstico intermedio o de mal pronóstico, según los criterios de IMDC (10, 47) y temsirolimus en pacientes con mal pronóstico son opciones de tratamiento en primera línea del CCR avanzado en pacientes en los que la inmunoterapia no es posible, al haber demostrado beneficio en SLP en sus respectivos ensayos pivotaes (19, 20). Nivolumab en combinación con ipilimumab y temsirolimus, también ha mostrado beneficio en SG sobre sunitinib e interferón alfa, respectivamente.

Cabozantinib ha mostrado eficacia en términos de SLP, en el tratamiento de pacientes con CCR avanzado de células claras con riesgo intermedio/alto que no habían recibido tratamiento previo en un estudio de fase 2 aleatorizado y abierto frente a sunitinib (estudio A031203, CABOSUN) (48), la mediana de SLP (variable principal) fue de 8,6 meses con cabozantinib vs. 5,3 meses con sunitinib (HR 0,48; IC95%: 0,31-0,74; p=0,0008) (48). Con tivozanib se observó un aumento de la SLP (variable principal) respecto a sorafenib de 3,6 meses (12,7 tivozanib vs. 9,1 meses sorafenib; p=0,037) en el ensayo pivotal AV-951-09-301 (49). En el estudio fase 3 de no inferioridad COMPARZ, de pazopanib vs. sunitinib en primera línea del CCR, la mediana de SLP fue de 8,4 meses con pazopanib y de 9,5 meses con sunitinib (HR 1,05; IC 95%: 0,90-1,22) (50). No hubo diferencias estadísticamente significativas en SG (48-50). La eficacia de temsirolimus en primera línea de CCR metastásico se ha demostrado en pacientes con riesgo alto en el ensayo clínico 3066K1-304-WW de fase 3, en términos de SG (variable principal) frente al IFN- α (HR 0,73; p=0,0078), con medianas de supervivencia de 10,9 y 7,3 meses, respectivamente (19, 20). 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.

Temsirolimus no se ha comparado con estos, y no se podría asumir que su beneficio en SG alcanzara el obtenido por las combinaciones que incluyen inmunoterapia, aunque existen situaciones puntuales en las que puede ser de utilidad, y ha sido desplazado de las opciones en primera línea en las guías europeas.

Se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis en red de los ensayos clínicos más relevantes realizados en CCR avanzado de tratamientos en primera línea en el que se incluyen algunas de las nuevas combinaciones aprobadas (51). En él se evaluaron 12 ensayos clínicos relevantes. De ellos, los 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 se 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 nivolumab+cabozantinib, pembrolizumab+axitinib y lenvatinib+pembrolizumab 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. El estudio no aporta una comparación indirecta ajustada, por lo que carece de validez. Para SLP, todas las combinaciones, superan a sunitinib.

Otro metaanálisis en red aporta resultados de la comparación indirecta ajustada entre los estudios incluidos, con tiempo de seguimiento diferentes, no muestra diferencias en SG en la comparación de nivolumab más cabozantinib con los otros tratamientos que han obtenido beneficio en SG frente a sunitinib, como es el caso de pembrolizumab más axitinib (HR 0,88; IC95 0,56-1,39) y nivolumab más ipilimumab (HR 0,83; IC95 0,54-1,29) (52). En todo caso, se trata de un estudio con una validez metodológica muy limitada por la heterogeneidad de los estudios combinados.

En resumen, no se dispone de comparaciones directas de la combinación de lenvatinib con pembrolizumab con otras alternativas diferentes a sunitinib y la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta. Con los datos disponibles, lenvatinib en combinación con pembrolizumab se considera una opción más favorable que los fármacos antiangiogénicos en eficacia, pero con un perfil de seguridad muy diferente y con mayor frecuencia de reacciones adversas graves, con retrasos y reducciones de dosis, que podrían indicar una mayor toxicidad.

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en combinación con lenvatinib ha demostrado eficacia frente a sunitinib en un estudio fase 3 aleatorizado y abierto (KEYNOTE-581) en el tratamiento de pacientes con carcinoma de riñón avanzado y estadio funcional (Karnofsky) ≥ 70 que no han recibido tratamiento previo e independientemente de la puntuación de pronóstico de IMDC inicial y del estado de expresión de PD-L1 de las células tumorales. Este beneficio se concreta

en un aumento estadísticamente significativo y relevante en la variable principal SLP evaluada por RCi según criterios RECIST v1.1. en la población ITT, con resultados robustos (mediana de 23,9 vs. 9,2 meses, con lenvatinib+pembrolizumab vs. sunitinib, respectivamente, HR 0,39; IC 95%: 0,32, 0,49; $p < 0,0001$). El beneficio en SG (variable secundaria) también fue estadísticamente significativo respecto a sunitinib, aunque con resultados aún muy inmaduros en el análisis más actualizado, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento, con una HR de 0,66 (IC 95%: 0,49, 0,88, $p = 0,0049$), para obtener conclusiones definitivas. La TRO por RECIST v1.1 y RCi fue del 71% para la combinación de pembrolizumab y lenvatinib y del 36,1% con sunitinib, también estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). No se dispone de comparaciones directas ni indirectas de la combinación de pembrolizumab con lenvatinib con otras alternativas aprobadas diferentes a sunitinib, ya sea en combinación o en monoterapia.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con lenvatinib respecto al de sunitinib, es más desfavorable, con mayor frecuencia de reacciones adversas graves, retrasos y reducciones de dosis, y suspensiones del tratamiento, que indican una mayor toxicidad, si bien, no se han comunicado nuevas señales de seguridad. Los AA más frecuentes ($\geq 40\%$) con la combinación lenvatinib+pembrolizumab fueron: diarrea, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito y fatiga y AA relacionados con el sistema inmunitario. Cuando se ajustan por la duración de tratamiento, en general, la proporción de AA es comparable entre los dos grupos de tratamiento, con excepción de los AA graves. El patrón de AA observados fue en general, coherente con lo que se esperaría de cada fármaco individual, con perfiles de toxicidad superpuestos. No se dispone de información de seguridad a largo plazo de la combinación.

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

Se dispone de otras combinaciones aprobadas para el tratamiento de primera línea del ccCCR avanzado que presentan beneficio en SG, como la combinación de nivolumab con cabozantinib y pembrolizumab con axitinib en todos los pacientes independientemente del grupo pronóstico, y la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con pronóstico intermedio y mal pronóstico. No se dispone de información para considerar superioridad o inferioridad en eficacia de la combinación lenvatinib+pembrolizumab frente a las otras combinaciones aprobadas con inmunoterapia basadas en anti PD-L1, hay que tener en cuenta el perfil de seguridad de cada uno ellos. Con las combinaciones de nivolumab más ipilimumab y nivolumab más cabozantinib, existe incertidumbre del

beneficio en pacientes mayores de 65 años, a diferencia de las combinaciones de pembrolizumab más lenvatinib, pembrolizumab más axitinib y avelumab más axitinib, con las que no hay esta incertidumbre. Si bien 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.

La combinación de nivolumab con ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio/elevado es otra opción en este contexto y no está indicada en pacientes con CCR avanzado con riesgo bajo. El posicionamiento de la combinación lenvatinib+pembrolizumab frente a la combinación de nivolumab con ipilimumab en este escenario es el de opciones terapéuticas al no poderse establecer su eficacia y seguridad relativas.

No existe evidencia específica acerca del beneficio de continuar el tratamiento después de progresión radiológica confirmada ni se dispone de datos en pacientes con metástasis cerebrales activas, ni en pacientes con enfermedad autoinmune activa. El tratamiento con pembrolizumab será de hasta 24 meses mientras no haya progresión o toxicidad inaceptable.

Por el momento no se dispone de un biomarcador predictor de respuesta validado para el CCR avanzado.

Sunitinib, pazopanib y tivozanib son opciones de tratamiento en primera línea si las combinaciones basadas en inmunoterapia no se consideran adecuadas. Cabozantinib es otra opción en pacientes de riesgo intermedio/elevado. Se deberá tener en cuenta la disponibilidad y resolución de financiación de los diferentes tratamientos alternativos.

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 lenvatinib en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos.*

REFERENCIAS

1. Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019), Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin, 69: 7-34. Disponible en: <https://doi.org/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>.
- Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>. Disponible en: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>.
 - Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_a_2021.pdf. (Acceso diciembre 2021)
 - Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Hora M, Kuczyk MA, et al. Guía Clínica sobre el carcinoma renal. Asociación Europea de Urología. 2020. Información disponible en: <https://cmu.org.mx/wp-content/uploads/2020/09/guia-de-bolsillo-eau.pdf>
 - 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.
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
 - 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.
 - Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):799-810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30803729.
 - 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.
 - Ficha Técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04300001/FT_04300001.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Nexavar® (sorafenib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06342001/FT_06342001.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Sutent® (sunitinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06347001/FT_06347001.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628004/FT_10628004.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Fotivda® (tivozanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171215002/FT_1171215002.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161136002/FT_1161136002.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Torisel® (temsirolimus). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07424001/FT_07424001.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.
 - Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Kisplyx® (lenvatinib). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161128002/FT_1161128002.html. (Acceso diciembre 2021).
 - Ficha Técnica de Bavencio® (avelumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf. (Acceso diciembre 2021)
 - Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - 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.
 - EPAR. Assessment report. CHMP extension of indication variation assessment report of Kisplyx® (lenvatinib). Procedimiento: N° EMEA/H/C/004224/II/045. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kisplyx-h-c-004224-ii-0045-epar-assessment-report_en.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - EPAR. Assessment report. CHMP extension of indication variation assessment report of Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento: N° EMEA/H/C/003820/II/0104. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0104-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Acceso diciembre 2021).
 - Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384 (14):1289-1300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33616314.
 - Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. Renal cell carcinoma: ESMO

- Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):422-423. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.016. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33271289.
30. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2021; 32 (12):1511-1519. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.014>.
31. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2021 Mar;79(3):339-342. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.005. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33357997.
32. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio U, Giles RH, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenvatinib with pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma [ID3760]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10629>. (Acceso diciembre 2021)
34. ESMO-MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard> (acceso diciembre 2021).
35. Quiroga Matamoros W, Rangel JI, Godoy Pérez FF, Camargo Zuluaga PA, Pérez Garavito CP, Orrego Rojas PA. Guías carcinoma de células renales (SCU-2020). *Urol Colomb* 2021;30:80–86. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0041-1726077.pdf>.
36. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
37. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1563-1573.
38. 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.
39. 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 diciembre 2021]
40. Informe de Posicionamiento Terapéutico de avelumab (Bavencio®) en combinación con axitinib (Inlyta®) en carcinoma de células renales avanzado en primera línea. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_8-2021-Bavencio-Inlyta.pdf?x57618. (Acceso diciembre 2021).
41. European Public Assessment Report (EPAR) de Bavencio® (avelumab). Assessment Report Variation II/0009. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
42. 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.
43. 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.
44. EPAR. CHMP extension of indication variation assessment report of Opdivo® (nivolumab). Procedimiento: N° EMEA/H/C/003985/II/0092. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
45. EPAR. CHMP extension of indication variation assessment report of Cabometyx® (cabozantinib). Procedimiento N° EMEA/H/C/004163/II/0017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
46. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841.
47. 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.
48. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115-125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:287. PMID: 29550566; PMCID: PMC6057479.

49. European Public Assessment Report de Fotivida® (tivozanib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf.
50. 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
51. 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.
52. Riaz IB, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol (2021), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.03.016>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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.

Los Laboratorios Titulares, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Oncología Genitourinaria, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (13-19, 21-24)

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES					
Nombre	Pembrolizumab+Lenvatinib (Keytruda®+ Kisplyx®)	Nivolumab+cabozantinib (Opdivo®+Cabometyx®)	Nivolumab+ipilimumab (Opdivo®+Yervoy®)	Pembrolizumab+axitinib (Keytruda®+Inlyta®)	Avelumab+axitinib (Bavencio®+Inlyta®)
Presentación	Pembrolizumab (Keytruda®) se presenta como un vial con polvo para concentrado para solución para perfusión con 200 mg. Lenvatinib (Kisplyx®) se presenta en comprimidos cápsulas duras de 4 mg y 10 mg	Nivolumab (Opdivo®) se presenta como un vial con concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 y 10 ml. Cabozantinib (Cabometyx®) se presenta en comprimidos recubiertos de 20 mg, 40 mg y 60 mg.	Nivolumab (Opdivo®) se presenta como un vial con concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 y 10 ml. Ipilimumab (Yervoy®) se presenta como concentrado de 5 mg/ml para solución para perfusión en viales de 10ml y 20 ml.	Pembrolizumab (Keytruda®) se presenta como un vial con polvo para concentrado para solución para perfusión con 200 mg. Axitinib (Inlyta®) se presenta como comprimidos recubiertos con película de 1mg, 3mg, 5mg, 7mg.	Avelumab (Bavencio®) se presenta como un vial de 10 ml contiene 200 mg de avelumab (20 mg/ml), concentrado para solución para perfusión. Axitinib (Inlyta®) se presenta como comprimidos recubiertos con película de 1mg, 3mg, 5mg, 7mg.
Posología	La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) por vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas) administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis diaria de lenvatinib se modificará si es necesario según el plan de gestión de la dosis/toxicidad.	Nivolumab 240 mg por vía intravenosa cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas + cabozantinib 40mg por vía oral una vez al día	Ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa +nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 primeros ciclos. Después, monoterapia de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas por vía intravenosa.	Pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa (perfusión intravenosa durante 30 minutos) cada 3 semanas + axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día	La dosis recomendada de avelumab combinado con axitinib es de 800 mg, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas La dosis recomendada de axitinib es de 5 mg, por vía oral dos veces al día (cada 12 horas).
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de adultos con CCR avanzado como tratamiento de primera línea	Tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado de riesgo intermedio/alto	Tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos	En primera línea de los pacientes adultos con CCR avanzado.
Efectos adversos	Diarrea, hipertensión arterial, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito,	Diarrea, disfonía, rash, prurito, espasmos musculares, hipertransaminasemia,	Infecciones (neumonía, tracto respiratorio superior), conjuntivitis, reacción de	Neumonía, reacción de hipersensibilidad con la perfusión, hipo e	Diarrea, hipertensión, fatiga, náuseas, disfonía, disminución del apetito, hipotiroidismo, tos,

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Nombre	Pembrolizumab+Lenvatinib (Keytruda®+ Kispplx®)	Nivolumab+cabozantinib (Opdivo®+Cabometyx®)	Nivolumab+ipilimumab (Opdivo®+Yervoy®)	Pembrolizumab+axitinib (Keytruda®+Inlyta®)	Avelumab+axitinib (Bavencio®+Inlyta®)
	náuseas, estomatitis, proteinuria, disfonía y artralgia, lipasa y amilasa elevada, pérdida de peso.	alteraciones sanguíneas, hipertensión, hiponatremia, fatiga, neumonitis, insuficiencia suprarrenal, embolia pulmonar, colitis, sd eritrodisestesia palmoplantar, fallo renal, hipo e hipertiroidismo	hipersensibilidad con la perfusión, erupción, hipo e hipertiroidismo, pérdida de apetito, neuropatía periférica, visión borrosa, disnea, neumonitis, diarrea, vómitos y náuseas, colitis, pancreatitis, prurito, fallo renal, fatiga, pirexia, alteraciones enzimas hepáticas, alteraciones hidroelectrolíticas y sanguíneas, dolor musculoesquelético, artralgia.	hipertiroidismo, pérdida de apetito, ojo seco, arritmia auricular, insuficiencia suprarrenal, alteraciones hidroelectrolíticas y sanguíneas, cefalea, disgeusia, hipertensión, hemorragia, eventos embólicos o trombóticos venosos, disnea, tos, disfonía, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, SEPP, artralgias, fatiga, astenia, fallo renal	cefalea, disnea y artralgias.
Utilización de recursos	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día	Administración en Hospital de Día
Conveniencia	Administración intravenosa+ Administración por vía oral El paciente tiene que ir al hospital cada 3 o 6 semanas.	Administración intravenosa+ Administración por vía oral El paciente tiene que ir al hospital cada 2 o 4 semanas.	Administración intravenosa. El paciente tiene que ir al hospital cada 3 semanas en la primera fase de inducción de 4 ciclos de nivolumab e ipilimumab, y posteriormente cada 4 semanas en la fase de mantenimiento con nivolumab en monoterapia.	Administración intravenosa+ Administración por vía oral El paciente tiene que ir al hospital cada 3 semana.	Administración intravenosa, el paciente tiene que ir al hospital cada 2 semanas.
Otras características diferenciales	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa

Abreviaturas: CCR: carcinoma de células renales; SEPP: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar; ALT: alanino amino transferasa; AST: aspartato amino transferasa.

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (continúa) (13-19, 21-24)

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
Nombre	Sunitinib (Sutent®)	Pazopanib (Votrient®)	Tivozanib (Fotivda®)	Cabozantinib (Cabometyx®)
Presentación	Comprimidos de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg	Comprimidos de 200 y 400 mg.	Comprimidos de 890 mg y 1340 mg.	Comprimidos de 20 mg, 40 mg y 60 mg
Posología	La dosis recomendada es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.	La dosis recomendada de 800 mg una vez al día.	La dosis recomendada es de 1340 microgramos una vez al día durante 21 días, seguido por un periodo de descanso de 7 días, para completar un ciclo de 4 semanas.	La dosis recomendada es 60 mg al día
Indicación aprobada en FT	CCR metastásico avanzado/metastásico FT	CCR avanzado en primera línea o tras tratamiento previo con citoquinas	CCR en primera línea o tras progresión a citoquinas en pacientes que nunca hayan recibido inhibidores del VEGFR ni de la vía mTOR	CCR avanzado en pacientes sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto, o después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGFR.
Efectos adversos	Disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales, decoloración de la piel y síndrome mano-pie.	Diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de ALT y AST.	Hipertensión, disfonía, cansancio y diarrea	Diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, disminución del apetito, embolismo, fatiga, hipomagnesemia y síndrome de eritrodismesia palmo-plantar. AST elevada, ALT elevada, disgeusia, disminución recuento plaquetas, estomatitis, anemia, vómitos, disminución de peso, dispepsia y estreñimiento.
Conveniencia	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos.
Otras características diferenciales	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración oral
Abreviaturas: CCR: carcinoma de células renales; VEGFR: receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular; ALT: alanino amino transferasa; AST: aspartato amino transferasa.				

Tabla 2. Resultados de las variables principales de eficacia del ensayo clínico KEYNOTE-581 (26-28)

Extracción y expresión de resultados en análisis de supervivencia					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado Pembrolizumab+Lenvatinib N (355)	Tratamiento control Sunitinib N (357)	HR (IC 95%)	Valor-p	NNT (IC95)
Supervivencia libre de progresión (SLP) por RCi con criterios RECIST v1.1					
Eventos, n (%)	160 (45,1)	205 (57,4)	0,39 (0,32, 0,49)	p<0,0001	7 (6 a 59)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	23,9 (20,8, 27,7)	9,3 (6,0, 11,0)			
Supervivencia global (SG)					
Eventos, n (%)	80 (22,5)	101 (28,3)			
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NA (33,6-NA)	NA (NA, NA.)	0,66 (0,49, 0,88)	p=0,0049	-
TRO por RCi	71% (66; 76)	36,1% (31, 41)		p<0,0001	3 (2 a 6)
DR por RCi Mediana (meses)	25,8	14,6			
<p>Nota: fecha de corte de datos: 28 agosto 2020</p> <p>El análisis principal de la SLP incluyó la censura estadística por nuevo tratamiento antineoplásico. Los resultados de SLP con y sin censura por nuevo tratamiento antineoplásico fueron coherentes. Valor de p nominal bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada. En el primer análisis final preespecificado de la TRO (mediana de seguimiento de 17,3 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la TRO de lenvatinib+pembrolizumab comparado con sunitinib (cociente de probabilidades (odds ratio): 3,84 [IC 95%: 2,81, 5,26], valor de p < 0,0001). Abreviaturas: DR: duración respuesta; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; n: número de sujetos; N: no alcanzada; NNT: número necesario a tratar; RCi: revisión central independiente; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TRO: tasa respuesta objetiva. RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.</p>					