

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 83-2022/V1/24102022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib (Cabometyx®) en carcinoma renal avanzado en primera línea

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

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, 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.

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) (10).

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) 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 convencional, la radioterapia y la terapia hormonal (11). A pesar de los avances terapéuticos en el CCR, con la terapia antiangiogénica en monoterapia las tasas de respuesta se mantienen bajas (12) y los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos ponen de manifiesto que los acontecimientos adversos son comunes en este tipo de tratamientos (13). La aparición de toxicidad podría limitar

la eficacia de los tratamientos, obteniéndose peores resultados en salud (14).

La biología molecular que subyace a los CCR de células claras gira alrededor de una excesiva neoangiogénesis mediada por un exceso del factor de transcripción HIF-alfa (factor inducible por hipoxia). En condiciones de normoxia HIF es degradado por vía proteosómica mediante la intervención crítica de la proteína VHL (von Hippel-Lindau). Sin embargo, el 90% de los CCR de células claras esporádicos tienen alterado VHL bien por mutaciones o por procesos post transcripcionales lo cual provoca un acumulo de HIF. Este no es degradado adecuadamente y de ese modo su traslocación al núcleo induce una transcripción exagerada de distintas proteínas involucradas en angiogénesis como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) entre otras. Estas proteínas y sus receptores representan por tanto dianas terapéuticas válidas en cáncer renal (7). Así, 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 INF- α), inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR] (sunitinib, sorafenib, pazopanib, tivozanib y cabozantinib, este último en pacientes con riesgo intermedio o alto), inhibidores de mTOR (temsirolimus en pacientes con CCR con enfermedad de riesgo alto) (15), pembrolizumab (anti-PD-L1, receptor de muerte programada 1) en combinación con axitinib, avelumab (anti-PD-L1) en combinación con axitinib y la combinación de nivolumab (anti-PD-1) con ipilimumab (anti-CTLA-4, Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4) en pacientes con riesgo intermedio/alto.

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

NIVOLUMAB (OPDIVO®) Y CABOZANTINIB (CABOMETYX®)

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib (Cabometyx®) ha sido autorizado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma renal avanzado.

Nivolumab (Opdivo®) además de en CCR (en monoterapia en segunda línea y en combinación con ipilimumab en pacientes sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto) (17). El presente informe de posicionamiento terapéutico refleja la indicación de cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea de tratamiento del carcinoma renal avanzado.

Cabozantinib (Cabometyx®) también está autorizado en monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto y después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (18).

Nivolumab (Opdivo®) se presenta como 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.

La dosis recomendada de cabozantinib en esta indicación es de 40 mg una vez al día por vía oral en combinación con nivolumab intravenoso 240mg cada 2 semanas o 480mg cada 4 semanas. El tratamiento con cabozantinib se mantendrá hasta que el paciente deje de experimentar beneficio clínico o si aparece toxicidad inaceptable; en el caso de nivolumab, se mantendrá hasta que no haya beneficio clínico, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. Cuando sea necesario reducir la dosis de cabozantinib, se recomienda hacerlo a 20 mg una vez al día, y después a 20 mg días alternos. No se recomienda administrar cabozantinib con alimentos y los comprimidos no son intercambiables por la presentación en cápsulas de cabozantinib. Para nivolumab no se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción.

Farmacología

Cabozantinib es una pequeña molécula que inhibe varios receptores tirosina-quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica y la progresión metastásica del cáncer. Cabozantinib ha sido identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina-quinasa, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina-quinasa 3 tipo Fms (FLT3) y TIE-2 (18).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas (17).

Eficacia (19, 20)

La eficacia de cabozantinib en combinación con nivolumab para el tratamiento en primera línea de carcinoma renal con un componente de células claras avanzado o metastásico, no tratado previamente, se basa en los resultados de un estudio fase III (CA2099ER, CheckMate9ER), multicéntrico, aleatorizado y abierto, que compara nivolumab con cabozantinib versus sunitinib.

En el ensayo CA2099ER se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de CCR avanzado (incluyendo pacientes con histología con componente sarcomatoideo), o metastásico (estadio IV según el sistema de estadificación American Joint Committee on Cancer (AJCC)), con un

componente de células claras y enfermedad medible según RECIST v1.1, independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 o grupo de riesgo IMDC. No se incluyeron los pacientes candidatos a radioterapia o cirugía con intención curativa. Los pacientes no podían haber recibido terapia sistémica previa para CCR salvo terapia adyuvante o neoadyuvante previa a resección completa de CCR si la terapia no incluía agente frente a VEGF o a sus receptores y que habían recurrido al menos 6 meses tras la última dosis de tratamiento adyuvante o neoadyuvante o terapias dirigidas a la estimulación de células T u otros puntos de control inmunitario. Como neo/adyuvancia, el tratamiento con inhibidores de *checkpoint* no era criterio de exclusión, solo el tratamiento con antiangiogénicos. Como tratamiento de la enfermedad avanzada no se permitía ninguna terapia sistémica, ni antiangiogénicos ni inhibidores de *checkpoint*. Los pacientes debían tener un índice de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas (salvo si habían sido tratadas con radioterapia o cirugía y se mantenían estables en los tres meses previos a la aleatorización, 1 mes tras la primera enmienda al protocolo). También se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad autoinmune u otras afecciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica, pacientes con hipertensión mal controlada a pesar de la terapia antihipertensiva y pacientes con insuficiencia suprarrenal no controlada. Otro criterio de exclusión fueron pacientes que habían recibido tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4.

Los pacientes se estratificaron según grupo de riesgo del IMDC (riesgo bajo= 0; 1-2= riesgo intermedio; 3-6= riesgo alto o de mal pronóstico), por la expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EE.UU./Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa vs. el resto).

Se aleatorizaron un total de 651 pacientes, 323 al brazo A para recibir 240 mg de nivolumab administrado por vía intravenosa cada 2 semanas + cabozantinib 40 mg administrado por vía oral una vez al día y 328 al brazo C para recibir tratamiento con 50 mg de sunitinib administrado por vía oral, en un régimen de 6 semanas, dividido en toma diaria durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas sin tratamiento. En el brazo B (nivolumab+cabozantinib + ipilimumab) se aleatorizaron 50 pacientes, sin embargo, este brazo se detuvo tras la revisión del protocolo. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, con un máximo de 2 años de tratamiento con nivolumab. En el brazo A se permitió continuar en el estudio aunque se suspendiera el tratamiento de uno de los fármacos por toxicidad, pero se mantenía el tratamiento con el otro fármaco del estudio. No se permitieron reducciones de dosis de nivolumab. Se permitió la reducción de dosis de cabozantinib a 20mg diario o 20mg en días alternos. Para sunitinib se permitió reducción de dosis a 37,5mg o 25mg. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión inicial definida por RECIST versión 1.1 evaluada por el investigador si el paciente tenía un beneficio clínico y toleraba el fármaco del estudio, según lo determinado por el investigador.

La primera evaluación del tumor post-basal se realizó a las 12 semanas (± 7 días) después de la aleatorización. Las evaluaciones posteriores del tumor se realizaron cada 6 semanas (± 7 días) hasta la semana 60, luego cada 12 semanas (± 14 días) hasta la progresión radiográfica, confirmada por la revisión central independiente enmascarada (RCIE).

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) evaluada por RCIE y las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Todas ellas se midieron entre los brazos A y C de tratamiento.

El análisis estadístico del ensayo clínico se realizó mediante un procedimiento de evaluación jerarquizado, si la SLP resultara significativa, se procedía a la evaluación de la SG y de la misma forma a la TRO.

Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron varones (73,9%), de raza blanca (81,9%), siendo un 8% asiáticos, mediana de edad de 61 años (rango 28-90), un 38,4% ≥ 65 años y un 9,5% ≥ 75 años. La distribución de los pacientes por grupos de riesgo del IMDC fue 22,6% riesgo favorable, 57,6% de riesgo intermedio (1-2 factores de riesgo) y 19,7% de riesgo alto (≥ 3 factores de riesgo), presentando en su mayoría (76,5%) un KPS superior a 90 y un 23,2% tenían un KPS basal del 70 al 80% (19). Aproximadamente el 70% de los pacientes (69,9%) se había sometido a nefrectomía antes del inicio del tratamiento y el 14% a radioterapia previa. El 72,5% presentaba PD-L1 $< 1\%$ o indeterminado y el 24,9% de los pacientes tenían una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. El 11,5% de los pacientes presentaban tumores con características sarcomatoides. La localización más frecuente de metástasis fue pulmonar (74,8%). El 52,2% presentaba enfermedad en estadio IV. En el momento del cierre de la base de datos, el 44,4% y el 71,3% de los pacientes en el brazo de nivolumab+cabozantinib (nivo+cabo) y sunitinib respectivamente, habían suspendido el tratamiento del estudio. El principal motivo para suspenderlo fue la progresión de la enfermedad (243 pacientes, 38,0%), en un 27,8% (89) del brazo de nivo+cabo y en el 48,1% (154) del brazo de sunitinib. De estos, 15 (4,7%) y 31 (9,7%) pacientes en los brazos de nivo+cabo y sunitinib, respectivamente, interrumpieron el tratamiento debido a la toxicidad del fármaco del estudio.

En total, 188 pacientes (29,4%) interrumpieron el estudio y la razón más común para no continuar en el estudio fue la muerte (146 pacientes [22,8%]: 62 pacientes [19,4%] con nivo+cabo y 84 pacientes [26,3%] con sunitinib).

La mediana de seguimiento fue de 15,70 meses (rango 0,0 - 27,8) para el brazo nivo + cabo y 14,59 meses (rango 0,0 - 27,4) para el brazo sunitinib. La mediana de duración del tratamiento fue de 14,26 meses (rango: 0,2 a 27,3 meses) en los pacientes tratados con nivolumab+cabozantinib y de

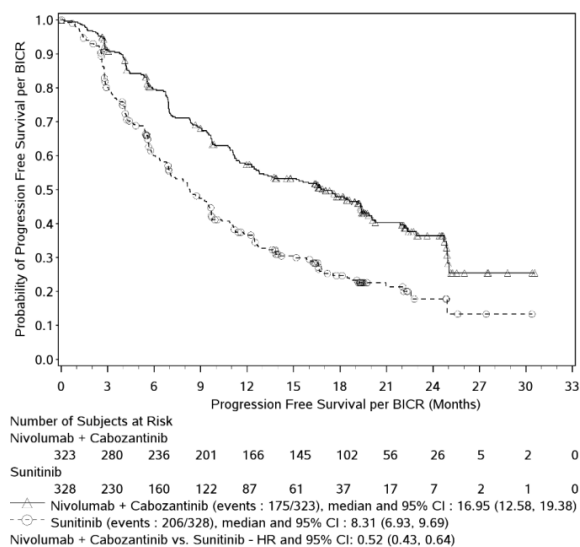
9,23 meses (rango: 0,8 a 27,6 meses) en los pacientes tratados con sunitinib.

En la evaluación realizada por RCIE, el número de eventos de la variable principal SLP (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión de la enfermedad documentada según criterios RECIST v.1.1 por RCIE o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero) fue de 144 (44,6%) y 191 (58,2%) para los brazos de nivo+cabo y sunitinib, respectivamente, y la mediana de SLP fue de 16,59 (IC del 95%: 12,45-24,94) meses y 8,31 (IC del 95%: 6,97-9,69) meses, respectivamente, HR 0,51 (IC del 95%:0,41-0,64), $p < 0,0001$ a fecha de corte de datos de marzo 2020 (análisis final de SLP y TRO y primer análisis intermedio de SG), y de 16,95 y 8,31 en la última actualización de septiembre 2020 con un seguimiento de 23,5 meses (19, 20). En el momento de cierre de la base de datos (30-mar-2020) el seguimiento mínimo y la mediana de seguimiento para supervivencia global fue de 10,6 y 18,1 meses, respectivamente. El número de pacientes censurados por SLP fue de 179 (55,4%) y 137 (41,8%), respectivamente, siendo la razón más común para la censura "todavía en tratamiento".

Tanto a los 6 como a los 9 meses, las tasas de SLP fueron más altas con nivo + cabo en comparación con sunitinib: 80,3% (IC del 95%: 75,4, 84,3) frente al 60,1% (IC del 95%: 54,1, 65,5) y 68,3% (IC del 95%: 62,6, 73,2) frente al 47,8% (IC del 95%: 41,7, 53,6), respectivamente.

En la figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para SLP evaluada por RCIE en todos los pacientes aleatorizados a fecha de corte de septiembre de 2020.

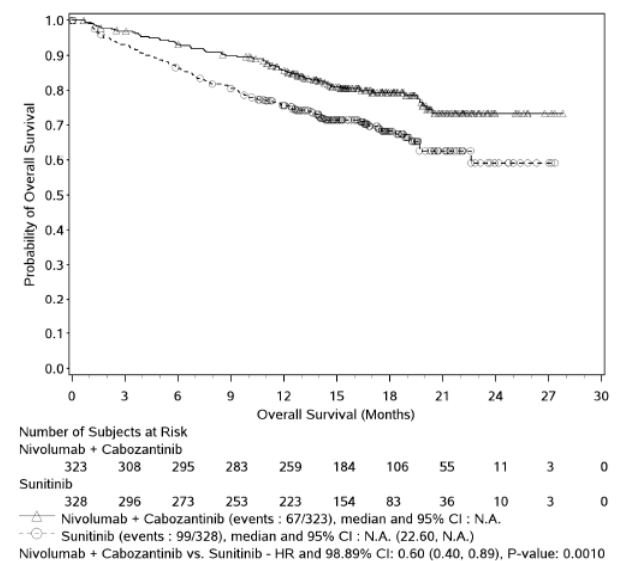
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) por revisión central independiente enmascarada (RCIE) en todos los pacientes aleatorizados del estudio CA2099ER (fecha corte datos septiembre-2020)



Los resultados de la SLP evaluados por el investigador fueron consistentes con los resultados evaluados por RCIE. La mediana de SLP por definición primaria fue de 19,38 meses y 9,20 meses para nivo+cabo y sunitinib respectivamente, HR 0,46 (IC del 95%: 0,36, 0,57) para nivo + cabo frente a sunitinib, $p < 0,0001$. La concordancia entre el RCIE y las evaluaciones de la SLP del investigador fue del 83,9% y del 82,9% para los brazos de nivo + cabo y sunitinib, respectivamente.

La variable SG, aunque aún con un análisis poco maduro, mostró un HR de 0,60 a favor de la combinación; (IC98,89%: 0,40-0,89); $p = 0,001$ (Fig. 2). Teniendo en cuenta que el límite de significación estadística para declarar la superioridad en este análisis era de 0,011 y el HR crítico, de 0,673, la combinación alcanzó una mejora estadísticamente significativa en el criterio de valoración secundario de SG en comparación con sunitinib. La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los grupos. La probabilidad de supervivencia global a los 12 meses fue del 85,7% (IC95%: 81,3-89,1) con nivolumab más cabozantinib y del 75,6% (IC95%: 70,5-80,0) con sunitinib.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en todos los pacientes aleatorizados del estudio CA2099ER (fecha corte datos septiembre-2020) (19, 20)



Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la Tabla 2 del anexo.

Según el RCIE la progresión de la enfermedad sucedió en 18 casos (5,6%) en el brazo de nivo+cabo y en 45 casos (13,7%) en el brazo de sunitinib. Y se obtuvo una respuesta completa en 26 (8%) y 15 (4,6%) de los pacientes en los brazos de nivo+cabo y sunitinib, respectivamente. La TRO se alcanzó en 180 (55,7%; IC95% 50,1-61,2) vs 89 (27,1%; IC95% 22,4-32,3) para los brazos de nivo+cabo y sunitinib respectivamente, y se obtuvo odds ratio 3,52 (2,51-4,95).

En relación al tratamiento antineoplásico posterior, hasta el cierre de la base de datos de 10 de septiembre de 2020, 84 pacientes (26%) y 128 pacientes (39%) en los brazos de nivo+cabo y sunitinib, respectivamente, habían recibido otro tratamiento anticanceroso posterior (radioterapia, cirugía y/o tratamiento sistémico). Los tratamientos posteriores que recibieron fueron: terapia anticancerosa sistémica en 56 pacientes (17,3%) en el brazo nivo+cabo y 112 pacientes (34,1%) en el brazo de sunitinib, inmunoterapia con anti-PD-1/anti-PD-L1, anti-CTLA4 o terapia combinada de anti-PD-L1 y anti-CTLA4 en 20 pacientes (6,2%) en el brazo de nivo+cabo y 95 (29%) en el brazo de sunitinib. Trece pacientes (4,0%) del brazo de nivo + cabo y 78 (23,8%) del brazo de sunitinib recibieron tratamiento posterior con un anti-PD1/anti-PD-L1 y 44 (13,6%) pacientes en el brazo de nivo+cabo y 48 pacientes (14,6%) en el brazo de sunitinib recibieron fármacos antiangiogénicos.

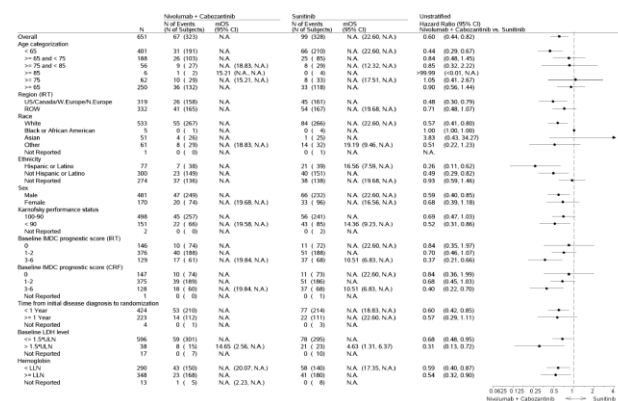
Análisis de subgrupos

Se realizaron los siguientes análisis de subgrupos: edad (<65 años, ≥ 65 años), sexo, raza (blanca vs. otros), índice estado Karnofsky (≥90, <90), expresión inicial de PD-L1 (≥ 1%, < 1%), criterios de Heng (grupo de riesgo intermedio [1-2], riesgo alto o de mal pronóstico [3-6]), metástasis óseas (sí vs. no), región (US/Europa vs. resto del mundo) y nefrectomía previa (sí vs. no).

En un análisis multivariante, se estudió el efecto del tratamiento de nivo+cabo frente a sunitinib cuando se ajusta a los siguientes factores basales: edad (<65, ≥65), sexo (hombre, mujer), raza, región, puntuación IMDC (0, 1-2, 3-6), estado funcional de Karnofsky (100-90, 80-90), nefrectomía previa, nivel de LDH (≤1,5 * LSN frente a > 1,5 * LSN), estado de PD-L1 (<1%, ≥1%), y el número de órganos con metástasis (1, ≥2). El beneficio fue consistente (HR 0,51; IC del 95%: 0,41, 0,64; p <0,0001) con el análisis primario de SLP.

En el análisis de subgrupos para todos los pacientes aleatorizados (Figura 3), el beneficio en SG fue consistente en todos los subgrupos preespecificados.

Figura 3. Forest Plot del análisis de subgrupos para la variable SG de todos los pacientes aleatorizados en el estudio CA2099ER



Seguridad (19, 20)

El perfil de seguridad de cabozantinib en monoterapia en el CCR avanzado en pacientes sin tratamiento previo es similar a otros VEGFR-TKI (sunitinib, sorafenib). Los efectos adversos (EA) más frecuentes (≥ 25% de pacientes) incluyen: diarrea, fatiga, náuseas, pérdida de apetito, hipertensión, pérdida de peso, vómitos y aumento de transaminasas. Los EA graves (EAG) más frecuentes asociados a cabozantinib en pacientes con CCR avanzado (frecuencia >1%) son dolor abdominal, diarrea, náusea, hipertensión, fenómenos embólicos, hiponatremia, trombosis venosa profunda, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (PPES). El perfil de seguridad de nivolumab es ampliamente conocido, incluyendo entre sus efectos adversos más frecuentes: fatiga, dolor abdominal y fenómenos autoinmunes como neumonitis autoinmune, colitis, hepatitis, rash, nefritis, y alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes e insuficiencia suprarrenal).

La seguridad de la combinación de nivo+cabo en tratamiento de primera línea para CCR avanzado, proviene del estudio CA2099ER donde 640 pacientes de los 651 pacientes aleatorizados, recibieron tratamiento del estudio, 320 pacientes en cada brazo de tratamiento. En el momento del corte de datos de 30 marzo 2020, el 55,6% de los pacientes del brazo de nivo+cabo y el 28,8% del brazo de sunitinib seguían en tratamiento.

La mediana de exposición a la combinación nivo+cabo fue de 14,26 meses (8,66-18,2) y en el brazo de sunitinib 9,23 meses (2,94-14,93).

Un 50,6% (162) de los pacientes del brazo de nivo+cabo requirieron reducción de la dosis debido a efectos adversos y en un 83,4% (267) hubo interrupciones temporales de tratamiento, la mayoría de ellos debidos a nivolumab, dado que no se permitía reducción de dosis. Mientras que solo el 51,9% (166) tuvieron alguna interrupción en el tratamiento en el brazo de sunitinib. La frecuencia global de EA relacionados con el tratamiento en los brazos de nivo+cabo y sunitinib fueron del 96,6% (309) y 93,1% (298), respectivamente. Los EA más frecuentes fueron las alteraciones gastrointestinales (83,4% en el brazo de nivo+cabo frente al 78,8% con sunitinib).

Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes (> 10% de diferencia) con nivo+cabo vs. sunitinib fueron: diarrea (63,8% vs. 47,2%), aumento de ALT (28,1% vs. 8,4%), aumento de AST (25,3% vs. 10,9%) y erupción cutánea (21,6% vs. 8,1%), disfonía (17,2% vs. 3,4%), prurito (18,8% vs. 4,4%) y espasmos musculares (11,9% vs. 1,6%).

Los EA relacionados con el tratamiento que fueron más frecuentes (> 10% de diferencia) en el brazo de sunitinib respecto al brazo de nivo+cabo fueron alteraciones en el hemograma, disminución de plaquetas (19,4% vs. 7,8%) y neutropenia (15,6% vs. 4,7%).

En cuanto a los EA grado 3-4, se dieron en una proporción similar en el brazo de nivo+cabo y sunitinib (70,3% vs. 65,3% respectivamente).

El 4,7% (15 pacientes) de los pacientes en el brazo de nivo+cabo tuvieron que suspender el tratamiento por toxicidad, frente al 9,7% (31 pacientes) en el brazo de sunitinib. Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 más frecuentes en el brazo de nivo+cabo vs. sunitinib fueron: diarrea (6,9% vs. 4,4%), PPES (7,5% vs. 7,5%) e hiponatremia (9,4% vs 5,9%) mientras que con sunitinib vs nivo+cabo fueron hipertensión (13,1% vs. 12,5%), fatiga (4,7% vs. 3,4%) y disminución en recuento de plaquetas (4,7% vs. 0,6%).

La incidencia global de EA graves (EAG) relacionados con el tratamiento fue del 24,4% vs. 12,8% en los brazos de nivo+cabo vs. sunitinib, respectivamente. Siendo los más frecuentes en el brazo de nivo+cabo vs. sunitinib: diarrea (3,4% vs. 0%), neumonitis (2,8% vs. 0%), embolia pulmonar (1,9% vs. 0,3%), hiponatremia (1,3% vs. 0%) e insuficiencia suprarrenal (1,9% vs. 0%). En el brazo de sunitinib fue más frecuente la anemia (1,6% vs. 0,3%).

Se informaron un total de 166 muertes, 67 (20,9%) en el brazo de nivo+cabo y 99 (30,9%) en el brazo de sunitinib, de las que 12 (3,8%) en el brazo de nivo+cabo y 15 (4,7%) en el brazo de sunitinib ocurrieron en los 30 días posteriores a la última dosis. De estas, 51 (15,9%) y 74 (23,1%) en los brazos de nivo+cabo y sunitinib, respectivamente, se debieron a progresión de la enfermedad.

Asimismo, en el brazo de nivo+cabo se identificaron EA inmunomediadas de grado 3-4 que requirieron tratamiento con inmunosupresores: 19 (5,9%) hepatitis, 6 (1,9%) rash, 5 (1,6%) colitis, 2 (0,9%) neumonitis y 6 (1,9%) insuficiencia suprarrenal. Otros EA de especial interés de grado 3-4 fueron: encefalitis, síndrome de Guillen-Barre, síndrome miasténico, pancreatitis, uveítis y miocarditis.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Entre las limitaciones del estudio, mencionar dos principalmente, por un lado, los resultados a pesar de mostrar diferencias clínicamente y estadísticamente significativas, poseen cierta inmadurez, a pesar de ello, se espera que datos más actualizados sigan la misma tendencia que los resultados actuales. En relación al diseño del estudio, se han incluido pacientes de las 3 categorías de riesgo IMDC y se ha realizado un análisis estratificado por subgrupos de riesgo contemplado en el protocolo, y como resultado tenemos una población de pacientes heterogénea en términos de 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 (inhibidor de PD-L1 y TKI) que han desplazado a sunitinib como estándar de tratamiento en primera línea del CCRa y que han sido incluidos en las principales guías europeas (21, 22) como tratamiento de elección en pacientes con CCR avanzado en primera línea, pembrolizumab en combinación con axitinib [en todas las categorías de riesgo] y nivolumab en combinación con ipilimumab [en riesgo intermedio o pobre].

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio pivotal se consideran adecuados. El diseño abierto es aceptable dada la diferente forma de administración y esquema de los brazos de tratamiento y la evaluación radiológica por un comité central independiente enmascarado, como se realizó en este ensayo, puede reducir el riesgo de sesgo de este tipo de diseño. 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.

Evaluaciones por otros organismos

En la última actualización de las guías ESMO en CCR, (21) se ha introducido la combinación de nivo+cabo como tratamiento del CCR en primera línea con nivel de recomendación I, A en todos los grupos de riesgo de la clasificación IMDC, de acuerdo con los resultados del estudio CheckMate9ER de nivo+cabo vs. sunitinib en el que se mostraron resultados favorables y estadísticamente significativos para la combinación nivo+cabo en la variable principal de eficacia (SLP). Igualmente, las guías ESMO recomiendan para tratamiento de primera línea con nivel de recomendación I A, la combinación de pembrolizumab + axitinib en todos los grupos de riesgo, y con nivel de recomendación I A, en riesgo intermedio y alto, la combinación de ipilimumab + nivolumab. Como alternativas a los tratamientos previos (tratamientos recomendados), en todos los grupos de riesgo se menciona las alternativas sunitinib o pazopanib en monoterapia con nivel de recomendación I A. Sin embargo, en los estudios pivotaes de ambos tratamientos (sunitinib y pazopanib) solamente se incluyeron pacientes con buen pronóstico y pronóstico intermedio, con apenas pacientes incluidos de pobre pronóstico. En éstos últimos, los datos que disponemos de sunitinib y pazopanib son de estudios no aleatorizados en práctica clínica.

La asociación Europea de Urología (22) 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 de riesgo intermedio/alto. Hay una evaluación del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en curso GID-TA10643, prevista para septiembre de 2021 (23).

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 nivolumab más cabozantinib frente a sunitinib, ya que carecemos de una comparación directa frente a pembrolizumab más axitinib o nivolumab

más ipilimumab, alternativas que han mostrado también beneficio en SG frente a sunitinib en este escenario.

En pacientes con CCR avanzado, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS), con nivolumab en combinación con cabozantinib en el tratamiento de primera línea del CCRcc avanzado (pronóstico bueno, intermedio y pobre) se categoriza dentro del grupo 2b (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y mediana de SLP con el tratamiento estándar > 6 meses) (24). En esta situación, la magnitud del beneficio clínico ese ha valorado como 4, con HR 0,51 y ganancia de 8,28 meses respecto al control. 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 cabozantinib más nivolumab, teniendo en cuenta la observación de un beneficio relevante en SG en el análisis provisional, si bien este debería confirmarse mediante un análisis más maduro.

DISCUSIÓN

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 III CA2099ER, en el que se incluyeron pacientes de las distintas categorías de riesgo IMDC.

En general, las características de la población ITT fueron similares en ambos brazos y la población del estudio se encuentra ampliamente representada en la población ITT. 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 nivo+cabo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP por RCIE (definición primaria) en comparación con sunitinib: HR 0,51; $p < 0,0001$. La mediana de la SLP fue 8,28 meses más prolongada con nivo+cabo en comparación con sunitinib (16,59 vs 8,31 meses, respectivamente) a fecha de corte del 30 de marzo de 2020 y 8,64 a septiembre 2020 (19, 20). La separación de las curvas de Kaplan-Meier se produjo de forma temprana. Además, los análisis de sensibilidad para la SLP estratificada por los distintos factores determinados al principio del estudio y los análisis multivariantes, fueron consistentes con los resultados del análisis primario. El beneficio de SLP en el brazo de nivo+cabo se observó en los distintos grupos de riesgo del estudio según pronóstico IMDC, expresión tumoral de PD-L1 y por región geográfica. Respecto a la variable secundaria SG, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la población ITT en el brazo de nivo+cabo vs. sunitinib (HR 0,60; IC del 98,89%: 0,40, 0,89, $p = 0,001$). La mediana de SG no se alcanzó en ningún brazo del estudio.

La tasa de SG a los 9 meses fue para los brazos de nivo+cabo y sunitinib del 89,9% (IC 95%: 86,0, 92,8) y 80,5% (IC 95%: 75,7, 84,4), respectivamente.

En una actualización de datos, con 6 meses más de seguimiento, aproximadamente (fecha de corte de datos 10 de septiembre de 2020), la combinación de nivo+cabo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP por RCIE (definición primaria) en comparación con sunitinib: HR 0,52; $p < 0,0001$. La mediana de la SLP fue 8,64 meses más prolongada con nivo+cabo en comparación con sunitinib (16,95 vs 8,31 meses, respectivamente). Respecto a la SG la mediana de eventos seguía sin alcanzarse y los datos continúan siendo inmaduros para obtener conclusiones definitivas (19, 20).

El beneficio de nivo+cabo sobre sunitinib se ha observado en los distintos grupos pronóstico IMDC y en los subgrupos por expresión tumoral de PD-L1 (19, 20). En un análisis de subgrupos, los HR de SG fueron consistentes para casi todos los subgrupos (19, 20).

En cuanto al perfil de seguridad de la combinación nivo+cabo (19, 20), el tratamiento con nivo + cabo resultó en un perfil de toxicidad ligeramente peor en comparación con sunitinib. No se han detectado nuevas señales de seguridad, No se dispone de información de seguridad a largo plazo. Se notificaron frecuencias similares de EA (99,7% nivo+cabo vs. 99,1% sunitinib, EA de grado 3-4 (70,3% vs. 65,3%, respectivamente), con mayor EAG (46,3% vs. 39,7%) y EAG relacionados con el tratamiento (24,4% vs. 12,8%) en el grupo de nivo+cabo frente a sunitinib. Los EA más frecuentes en el brazo nivo+cabo fueron diarrea (63,8%), síndrome de eritrodismesia palmoplantar (PPES; 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 EA de grado 3-4 comunicados con mayor frecuencia en el brazo de nivo+cabo fueron hipertensión (12,5%), hiponatremia (9,4%), PPES (7,5%), diarrea (6,9%), aumento de la lipasa (6,3%). No hubo grandes diferencias en las frecuencias de EA de grado 3-4 entre el brazo de nivo+cabo y el de sunitinib. Los EAG más frecuentes en el brazo de nivo+cabo 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 nivo+cabo vs. 0% en el brazo de sunitinib). Los eventos tromboticos venosos y mixtos fueron más frecuentes con nivo+cabo (7,2% vs. 2,5%, respectivamente) y así como la hepatotoxicidad (4,4% vs. 1,3%, respectivamente) (19, 20). Una mayor duración del tratamiento en el grupo de nivo+cabo (14,26 meses) en comparación con el grupo de sunitinib (9,23 meses) podría resultar en una sobreestimación de la magnitud de los EA de grado 3-4 y del perfil de EAG observado en el grupo de nivo+cabo en relación con sunitinib (19, 20).

Las diferencias más importantes en el perfil de toxicidad se refieren a los EA de diarrea, enzimas hepáticas elevadas (AST y ALT) y erupción que se observaron con mayor frecuencia en el brazo de nivo + cabo en comparación con

el brazo de sunitinib, mientras que la toxicidad hematológica se observó con menos frecuencia. Se comunicó una muerte relacionada con nivo+cabo (0,3%) por el investigador debida a perforación del intestino delgado, y dos muertes relacionadas con sunitinib (0,6%) debidas a dificultad respiratoria y neumonía / insuficiencia respiratoria aguda (19, 20).

La suspensión de cualquier fármaco del estudio por EA fue algo mayor en el brazo de nivo+cabo (19,7%) vs. sunitinib (16,9%). En el brazo nivo+cabo, un 6,6% suspendió solo nivolumab; un 7,5% solo cabozantinib y un 5,6% ambos. En el brazo de nivo+cabo, 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 (19, 20).

La contribución de cada fármaco al perfil de seguridad de la combinación nivo+cabo se obtuvo de las comparaciones de estudios cruzados con los monocomponentes en CCR avanzado. Entre los estudios hay diferencias importantes, se utilizan diferentes dosis de cabozantinib (60 mg en los estudios en monoterapia y 40 mg en el estudio CA2099ER), las poblaciones de estudio presentaron características diferentes y también fueron diferentes los métodos de recogida de datos de seguridad. Las frecuencias de diarrea observadas con nivo+cabo fueron mayores en comparación con la monoterapia con nivolumab, pero menores en comparación con la monoterapia con cabozantinib. La frecuencia de erupción notificada con nivo+cabo fue mayor en comparación con la monoterapia con cabozantinib, pero menor en comparación con la monoterapia con nivolumab (19, 20).

La mediana de seguimiento fue de 15,70 meses para el brazo de nivo+cabo y de 14,59 meses para el brazo de sunitinib, tiempo relativamente corto para establecer la seguridad a largo plazo de la combinación.

No se plantearon nuevos problemas de seguridad para nivolumab o cabozantinib, aunque los aumentos de ALT y AST y el hipotiroidismo parecen ocurrir con mayor frecuencia con la terapia de combinación nivo+cabo en comparación con los componentes de monoterapia por separado. El perfil de toxicidad de nivo+cabo parece manejable con retrasos de dosis, reducciones de dosis y, en el caso de EA relacionados con el sistema inmunológico, terapias inmunomoduladoras. El perfil de tolerabilidad y la relación beneficio/riesgo podrían mejorarse con dosis iniciales más bajas de cabozantinib, sin embargo, no se han probado de forma prospectiva dosis más bajas y no se ha caracterizado la relación dosis-respuesta, por lo que se desconoce si las dosis iniciales más bajas mantendrían un beneficio clínico similar.

No hay datos para apoyar la selección de las dosis en el estudio CA2099ER, que se han basado en un estudio de seguridad fase I realizado por el promotor, sin investigarse menores dosis de cabozantinib que actualmente, podrían mejorar el perfil de seguridad sin afectar a la eficacia (19, 20). Este aspecto necesita mayor investigación dado que el número de pacientes que sufrieron un retraso o reducción en las dosis en el brazo de nivo+cabo fue del 83,4%. Esta alta frecuencia de modificaciones de las dosis (reducciones en el caso de cabozantinib) o retrasos en la administración

(en el caso de nivolumab ya que no se permitían disminuciones de dosis por protocolo), indican una baja tolerabilidad de la combinación

La calidad de vida relacionada con la salud fue valorada en el ensayo pivotal (no ciego) como variable exploratoria. Las escalas utilizadas fueron la valoración funcional de NCCN mediante índice de síntomas en pacientes que reciben tratamiento para cáncer renal (FKSI-19) y la escala EQ-5D (versión 3L) del Grupo EuroQoL. Más del 90% de pacientes cumplieron el cuestionario basal, y todas las valoraciones posteriores fueron completadas por más del 80% de los pacientes. Para la escala FSKI-19, en general se observó un mantenimiento de la valoración basal con la combinación de cabozantinib y nivolumab, así como un empeoramiento en el grupo de sunitinib. En la EQ-5D, los resultados basales mejoraron desde el principio con la combinación, y los de sunitinib se mantuvieron hasta pasado un año, disminuyendo a partir de entonces. No obstante, aparte de la consideración exploratoria, la carencia de enmascaramiento dificulta el análisis de posibles diferencias entre las dos ramas.

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.

Los resultados terapéuticos en CCR han sido históricamente pobres. El CCR se considera un tumor quimiorresistente. La introducción de fármacos dirigidos a inhibir la vía del VEGF y la vía de mTOR, y los inhibidores del receptor de muerte programada PD-1 y CTLA4, han supuesto un cambio en el tratamiento del CCR, hasta entonces basado en citoquinas (IL-2 e IFN- α), consiguiéndose una mejora en la TRG con un perfil de seguridad más favorable (25).

Actualmente son opciones de tratamiento en primera línea del CCR avanzado, al haber demostrado beneficio en SLP en sus respectivos estudios pivotaes sunitinib, pazopanib, tivozanib, y la combinación de bevacizumab más IFN- α en pacientes con CCR avanzado que no han recibido tratamiento previo, en todos los grupos de riesgo, cabozantinib y la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes de pronóstico intermedio o de mal pronóstico, según los criterios de IMDC (10, 26) y temsirolimus en pacientes con mal pronóstico. Nivolumab en combinación con ipilimumab y temsirolimus, también han mostrado beneficio en SG sobre interferón alfa y sunitinib, respectivamente.

La combinación de pembrolizumab con axitinib se considera en las guías de práctica clínica (9, 27-29) como una opción para la primera línea en CCRa con histología predominante de células claras independientemente del subgrupo pronóstico de IMDC y del valor del marcador de expresión tumoral PD-L1, de la edad, sexo, nefrectomía previa o número de órganos afectados, al haber demostrado

ser superior a sunitinib en términos de SG, SLP y TRG en el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-426, de fase III, abierto, aleatorizado (1:1) y controlado con sunitinib (30). 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 (30), se observó beneficio tanto en SLP como en SG en la población ITT para la combinación de pembrolizumab+axitinib respecto a sunitinib (HR 0,69; IC95%: 0,57-0,83 y HR 0,59; IC95% 0,45-0,78), con resultados consistentes en todos los subgrupos analizados. En el análisis actualizado de TRG, los resultados fueron muy similares a los informados en el primer análisis intermedio. La inmadurez de los datos de SG no permite sacar conclusiones sólidas con respecto al grupo de riesgo favorable de IMDC, debiendo presentar los resultados finales para caracterizar en este subgrupo la eficacia de pembrolizumab+axitinib. En general, de acuerdo con los datos actualizados, se observa un beneficio en términos de SLP y TRG en todos los grupos de riesgo de IMDC. El beneficio en SG para la combinación de pembrolizumab y axitinib se confirma en el segundo análisis intermedio, con una mediana de 27 meses de seguimiento (31).

La combinación de avelumab con axitinib también ha sido recientemente autorizada independientemente del subgrupo pronóstico de IMDC y del valor del marcador de expresión tumoral PD-L1 en base a los resultados de las variables secundarias SG y SLP en la población global del estudio, pero los resultados de la SG son inmaduros y no se ha alcanzado la significación estadística, lo cual crea incertidumbre con respecto al beneficio a largo plazo (32).

Aunque la combinación de avelumab y axitinib tiene indicación aprobada, por el momento, no constituye una alternativa terapéutica para el tratamiento de primera línea del carcinoma renal de células claras avanzado hasta que no se disponga de los datos maduros de SG, considerando que se dispone de otras opciones que aumentan significativamente la SG (31) y no está incluido en el esquema de tratamiento de las guías ESMO (21).

Otra combinación con inmunoterapia aprobada en primera línea del CCR es nivolumab en combinación con ipilimumab (33). En el estudio pivotal CA209214 (CheckMate214) de fase III, abierto, 847 pacientes con CCRa y con un componente de células claras avanzado o metastásico y no tratados previamente, con enfermedad de riesgo intermedio/alto de acuerdo al criterio IMDC, fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab o la monoterapia con sunitinib (33, 34). En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1 (17). En una actualización posterior

con un seguimiento mínimo de 24 meses, el HR fue 0,66 (IC 99,8%: 0,48- 0,91) con el 39% de eventos en el grupo de la combinación y el 50% en el grupo de sunitinib. A los 24 meses, la tasa de SG fue del 66,5% (IC 95%: 61,8-70,9) para nivolumab en combinación con ipilimumab y del 52,9% (IC 95%: 47,9-57,7) para sunitinib. La mediana de SLP fue de 11,56 meses con nivolumab+ipilimumab y de 8,38 con sunitinib (HR 0,82; IC95%: 0,64-1,05, $p=0,0331$), no estadísticamente significativa. En cuanto a la TRG fue del 41,6% para la combinación vs. 26,5% para el grupo de sunitinib ($p<0,0001$), con 9,4% de respuestas completas en el brazo de la combinación nivolumab+ipilimumab comparadas con 1,2% en los pacientes que recibieron sunitinib (33). Se ha publicado una actualización con un seguimiento mínimo de 48 meses (mediana de seguimiento de 55 meses), confirmándose un beneficio significativo en SG en los pacientes de pronóstico intermedio y pobre de la combinación de nivolumab más ipilimumab frente a sunitinib (mediana de 48,1 meses vs. 26,6 meses, HR 0,65 (0,54-0,78) (35). 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 (33). La combinación de nivolumab+ipilimumab mostró beneficio en todos los pacientes, si bien en los que presentan PD-L1 \geq 1% el beneficio parece ser mayor que en los que presentan PD-L1<1%. La mediana de la SG para los pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1% en el tumor no se alcanzó con la combinación nivolumab con ipilimumab y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,45; IC95%: 0,29-0,71). En pacientes con expresión de PD-L1 <1%, la mediana de SG fue de 34,7 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab, y de 32,2 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,73; IC95%: 0,56-0,96) (32). El tratamiento de combinación de nivolumab con ipilimumab en el estudio CA209214 se asoció con una menor frecuencia de EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (62,6% sunitinib frente a 45,7% nivolumab+ipilimumab), pero una mayor frecuencia de EA graves relacionados con el tratamiento (29,6% nivolumab con ipilimumab frente a 15,1% sunitinib) y EA graves de grado 3-4 (22,1% nivolumab+ipilimumab vs. 12,0% sunitinib), aunque la frecuencia general de EA independientemente de la causalidad fue comparable entre los brazos del estudio. La menor tolerabilidad del tratamiento de combinación también se observa por la frecuencia relativamente alta interrupciones del tratamiento, si bien no se permitió la reducción de dosis del tratamiento con nivolumab ni con ipilimumab, y sí con sunitinib (32).

Por su parte, cabozantinib ha mostrado eficacia en términos de SLP, en el tratamiento de pacientes con CCRa de células claras con riesgo intermedio/alto que no habían recibido tratamiento previo en un estudio de fase II aleatorizado y abierto frente a sunitinib (estudio A031203, CABOSUN) (32), en el que la mediana de SLP (variable principal del estudio) fue de 8,6 meses con cabozantinib vs. 5,3 meses con sunitinib (HR 0,48; IC95%: 0,31-0,74; $p=0,0008$), pero sin aumento estadísticamente significativo en SG (variable secundaria), mediana de 30,3 meses (IC 95%: 14,6-NE) con cabozantinib vs. 21 meses (IC 95%: 16,6-27) con sunitinib (HR 0,74; IC95%: 0,47-1,14; $p=0,1700$) tras una

mediana de seguimiento de 28,9 meses. La TRO en el grupo de cabozantinib fue del 20% (IC95%: 12,0-30,8) y del 9% (IC 95%: 3,7-17,6) en el grupo de sunitinib ($p=0,0406$). No se observó ninguna respuesta completa al tratamiento en ninguno de los dos grupos (32).

Tivozanib también está autorizado en CCRa en primera línea. En el ensayo pivotal AV-951-09-301 de tivozanib en primera línea, sorafenib fue el comparador utilizado (34). En este estudio se observó un aumento de la SLP (variable principal) en el grupo de tivozanib respecto a sorafenib de 3,6 meses (12,7 tivozanib vs. 9,1 meses sorafenib; $p=0,037$) (36). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento (28,2 meses tivozanib vs. 30,8 meses sorafenib; $p=0,276$). La toxicidad de tivozanib en primera línea fue la esperada para un inhibidor de VEGF. Los efectos adversos más frecuentes con tivozanib fueron hipertensión (que afecta a casi la mitad de los pacientes) y cambios en la voz, cansancio y diarrea (que afectan a casi una cuarta parte de los pacientes) (36). Fueron más frecuentes en el brazo de sorafenib respecto a tivozanib la encefalopatía no infecciosa/delirio incluyendo síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (1,2% vs. 0,8%), trastornos hepáticos (10,1% vs. 8,1%), insuficiencia cardíaca (1,6% vs. 1,5%) y eritrodismesia palmoplantar (54,1% vs. 13,9%) (36).

El estudio fase III de no inferioridad COMPARZ, se comparó pazopanib con sunitinib en primera línea, y resultó no inferior en cuanto a SLP y SG (32). La SLP fue de 8,4 meses con pazopanib (IC 95%: 8,3-10,9) y de 9,5 meses con sunitinib (IC 95%: 8,3-11,1), HR 1,05; IC 95%: 0,90-1,22. La TRG fue mayor para pazopanib que para sunitinib (31% vs. 25%, $p=0,03$). La SG del grupo con pazopanib fue de 28,4 meses (IC95%: 26,2-35,6) y de 29,3 meses con sunitinib (IC95%: 25,3-32,5), HR 0,91; IC95%: 0,76-1,08, $p=0,28$. El perfil de seguridad de pazopanib y sunitinib fue diferente (37), así los pacientes tratados con pazopanib presentaron alteraciones de la función hepática, elevación de AST/ALT, decoloración del cabello e hipertensión de todos los grados, mientras que los pacientes tratados con sunitinib presentaron principalmente alteraciones hematológicas. En general, hubo menos episodios de reacciones adversas en el grupo de pazopanib; en concreto, el síndrome mano-pie, mielosupresión y estomatitis, mucositis y rash.

Temsirolimus, es un inhibidor específico de la proteína mTOR serina/treonina kinasa, cuya eficacia en primera línea de CCR metastásico se ha demostrado en pacientes con riesgo alto (38). El ensayo clínico 3066K1-304-WW (32) fue un estudio de fase III, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado y abierto, en pacientes con CCR avanzado no tratado previamente. Los pacientes se asignaron al azar (1:1:1) a recibir IFN- α solo ($n=207$), temsirolimus solo (25 mg a la semana; $n=209$) o la combinación de IFN- α y temsirolimus ($n=210$). Temsirolimus 25 mg se asoció a una ventaja estadísticamente significativa frente al IFN- α en SG (variable principal) en el segundo análisis intermedio preespecificado (HR 0,73; $p=0,0078$), con medianas de supervivencia de 10,9 y 7,3 meses, respectivamente. Temsirolimus también se asoció a ventajas

estadísticamente significativas frente al IFN- α en las variables secundarias de SLP, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y tasa de beneficio clínico. Las reacciones más graves observadas con temsirolimus en los ensayos clínicos fueron reacciones de hipersensibilidad y a la perfusión (incluyendo algunas reacciones potencialmente mortales y mortales poco comunes), hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumonitis intersticial, hiperlipemia, hemorragia intracraneal, fallo renal, perforación intestinal, complicación en la curación de heridas y embolismo pulmonar. El uso de temsirolimus es escaso en la práctica actual; aunque mostró beneficio en SG frente a IFN- α , este comparador fue en su día superado por sunitinib y desplazado por los TKI. 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, generalmente ha sido desplazado de las opciones en primera línea en las guías europeas.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-A. En un ensayo clínico (BO17705) (32) de fase III aleatorizado y doble ciego ($n=649$) en pacientes con CCR avanzado y/o metastásico, que comparaba bevacizumab + IFN- α con la monoterapia con IFN- α , la combinación aumentó significativamente la SLP (10,2 vs. 5,4 meses, HR 0,63; IC 95%: 0,52-0,75, $p<0,0001$) y la TRO tumoral (31,4% vs. 12,8%, respectivamente, $p<0,0001$) (39). Sin embargo, no aumentó significativamente la SG (objetivo principal; HR 0,91; IC 95%: 0,76-1,10, $p=0,3360$). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN- α /placebo y 55% bevacizumab/IFN- α) recibieron tras el ensayo, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, que podrían tener impacto en los resultados de la SG (40).

Se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis en red de los ensayos clínicos más relevantes realizados en CCRa con tratamiento en primera línea en el que se incluyen las nuevas combinaciones aprobadas (41). En él se evaluaron 12 ensayos clínicos relevantes. De ellos, 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 combinan resultados para SG con diferentes tiempos de seguimiento, lo cual puede ser relevante si se tiene en cuenta que los resultados disponibles para la combinación de pembrolizumab más axitinib son inmaduros. Además, los resultados solo muestran comparaciones frente a sunitinib, por lo que es difícil una comparación estadísticamente adecuada de los fármacos más eficaces entre sí. En la población global del estudio, la combinación de nivolumab más ipilimumab y la combinación de pembrolizumab más axitinib, mostraron una SG superior a sunitinib, lo cual ya se había puesto de manifiesto por los ensayos clínicos pivotaes correspondientes. Atezolizumab más axitinib (combinación no autorizada actualmente) no la alcanzó, lo cual también es consistente con el ensayo pivotal. El estudio no aporta una comparación indirecta ajustada entre

ellas. Para SLP, todas estas combinaciones, además de atezolizumab más bevacizumab y cabozantinib superan a sunitinib (32).

Otro metaanálisis en red que compara todos estos tratamientos y aporta resultados de la comparación indirecta ajustada entre todos ellos, 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) (42). Estos resultados presentan importantes limitaciones, como la combinación de análisis con seguimientos diferentes y el hecho de que la SG depende también de tratamientos posteriores que podrían no estar igualmente disponibles en los diversos estudios.

Con la combinación de nivolumab más cabozantinib, se observa alguna incertidumbre en el beneficio en SG para mayores de 65 años, que sería compatible con la menor activación linfocitaria en ancianos. En cuanto a otros ensayos clínicos de combinaciones de fármacos con similar mecanismo de acción y a los que podría aplicarse la misma hipótesis, no se observa interacción con la edad para SG ni SLP en pembrolizumab más axitinib vs. sunitinib (30), y se observa en SLP pero no en SG para avelumab más axitinib vs. sunitinib (32). En otros escenarios de cáncer renal con nivolumab, se ha observado interacción en relación con la edad para SG en nivolumab más ipilimumab vs. sunitinib en primera línea (43) y para nivolumab frente a sus comparadores en segunda línea (44). Aparte de estas cuestiones, hay que tener en cuenta que ambos grupos de edad se benefician en SLP y que el análisis de SG es aún inmaduro, sin que las curvas de supervivencia hayan alcanzado la mediana. Por tanto, la incertidumbre en el beneficio en SG de esta combinación de nivolumab y cabozantinib en pacientes con más de 65 años debería revisarse más adelante, cuando se disponga de resultados más maduros de SG.

La comparación indirecta de la variable SLP mostró beneficio a favor de nivolumab más cabozantinib, tanto frente a pembrolizumab más axitinib (HR 0,72; IC95 0,54-0,95) como frente a nivolumab más ipilimumab (HR 0,57; IC95 0,44-0,75). Sin embargo, a las debilidades propias de la comparación indirecta, en este caso se suma la limitada fiabilidad de la variable SLP en el caso de tratamientos con inhibidores del punto de control inmunológico. Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, así como la baja precisión de los resultados de SG, observable por la amplitud de los intervalos de confianza aportados, no es posible considerar de forma fiable la equivalencia o superioridad de una combinación sobre otra en este caso. En resumen, no se dispone de comparaciones directas de la combinación de nivolumab con cabozantinib con otras alternativas diferentes a sunitinib y la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta. Con los datos disponibles, nivolumab en combinación con cabozantinib en el tratamiento del CCR avanzado en adultos en primera línea 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, sin embargo, se ha observado una mejora en la calidad de vida reportada por los pacientes en el brazo de nivolumab+cabozantinib vs sunitinib (45).

CONCLUSIÓN

Nivolumab en combinación con cabozantinib ha demostrado eficacia frente a sunitinib en un estudio fase III aleatorizado y abierto CA2099ER en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células claras 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 ($<1\%$, $\geq 1\%$). Este beneficio se concreta en un aumento estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la variable principal SLP evaluada por RCIE según criterios RECIST v1.1. en la población ITT, con resultados robustos (mediana de 16,95 vs. 8,31 meses, con nivolumab+cabozantinib vs. sunitinib, respectivamente, HR 0,52; IC 95%: 0,47-0,69; $p < 0,0001$). El beneficio en SG (variable secundaria) también fue estadísticamente significativo respecto a sunitinib aunque con resultados aún inmaduros en el análisis más actualizado (la mediana de SG solo se había alcanzado en el brazo de sunitinib, con 29,47 meses, HR 0,66; IC 98,89%: 0,45-0,87; $p = 0,0010$), para obtener conclusiones definitivas. La TRO por RECIST v1.1 y RCIE fue del 55,7% con la combinación de nivolumab y cabozantinib y del 27,1% con sunitinib, también estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). No se dispone de comparaciones directas de la combinación de nivolumab con cabozantinib con otras alternativas aprobadas diferentes a sunitinib, ya sea en combinación o en monoterapia.

El perfil de seguridad de nivolumab en combinación con cabozantinib respecto al de sunitinib, es diferente, con mayor frecuencia de reacciones adversas graves, retrasos y reducciones de dosis, que podrían indicar una mayor toxicidad, si bien las suspensiones de tratamiento fueron menos frecuentes con la combinación. No se han comunicado nuevas señales de seguridad. Las diferencias más importantes en el perfil de toxicidad se refieren a los EA de diarrea, enzimas hepáticas elevadas (AST y ALT) y erupción que se observaron con mayor frecuencia en el brazo de nivolumab+cabozantinib en comparación con el brazo de sunitinib, mientras que la toxicidad hematológica se observó con menos frecuencia. Los EA más frecuentes en el brazo nivolumab con cabozantinib fueron diarrea, síndrome de eritrodismesia palmoplantar, hipertensión, hipotiroidismo, náuseas, fatiga, aumento de ALT y AST, disminución del apetito y EA relacionados con el sistema inmunitario. No se dispone de información de seguridad a largo plazo de la combinación.

La combinación de nivolumab con cabozantinib es una opción más favorable en eficacia que los TKI en monoterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRa, en todos los grupos de riesgo, e independientemente de la expresión de PD-L1, con PS

(Karnofsky) >70%, 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 pembrolizumab y 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 de nivolumab con cabozantinib frente a las otras combinaciones aprobadas. Se pueden considerar alternativas terapéuticas, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada una de las alternativas y las características individuales de cada paciente. Será preciso confirmar el beneficio en SG para la combinación de nivolumab más cabozantinib cuando se disponga de un análisis más maduro

En pacientes con riesgo bajo que no han recibido tratamiento previo, la combinación de nivolumab con ipilimumab no está indicada.

La combinación de nivolumab con ipilimumab en pacientes de riesgo intermedio/elevado es otra opción en este contexto. El posicionamiento de la combinación nivolumab con cabozantinib 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.

El beneficio de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib se ha observado con independencia de la expresión de PD-L1. Para la combinación de nivolumab con ipilimumab se observó beneficio con independencia de la expresión de PD-L1, si bien en los pacientes que presentan PD-L1 \geq 1% el beneficio parece mayor (esta combinación está actualmente indicada en pacientes de riesgo intermedio o pobre).

El beneficio de la combinación de nivolumab y cabozantinib sobre sunitinib se ha observado en los distintos grupos pronóstico IMDC. Como en el caso de nivolumab más ipilimumab, existe alguna incertidumbre en el beneficio en SG de la combinación de nivolumab y cabozantinib en pacientes con más de 65 años, que se deberá volver a analizar cuando se disponga de un resultado más maduro de SG.

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.

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

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 **OPDIVO**[®] (nivolumab) en combinación con cabozantinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.*

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadalam D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63: 1-30. Doi:10.3322/caac.21166. Epub 22013 Jan 21117.
2. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 651-665. Doi:610.1016/j.hoc.2011.1004.1002.
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176:2353-2358.
4. González del Alba Baamonde A. Cáncer Renal. Sociedad Española de Oncología Médica. Información disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tiposcancer/genitourinario/renal>.
5. 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>.
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf (Acceso: abril 2021)
7. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guía Clínica sobre el carcinoma renal. European Association of Urology. 2010. Información disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/02-GUIA-CLINICASOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>.
8. 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.
9. 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.
10. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;

11. 1;27(34):5794-9.
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.
12. Lam JS, et al. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol Berl*. 2005;23(3):202-12.
13. Méndez-vidal MJ, Martínez Ortega E, Montesa Pino Á, Pérez Valderrama B, Viciano R. Management of adverse events of targeted therapies in normal and special patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev Dordr*. 2012;31:S19-27.
14. Porta C, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med*. Diciembre de 2014;3(6):1517-26.
15. 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.
16. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
17. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html
18. Ficha técnica de Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161136006/FT_1161136006.html.pdf.
19. 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
20. 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
21. Powles T 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.
22. 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
23. NICE: Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma [ID1625]. In development [GID-TA10643].
24. ESMO: Cabozantinib. ESMO-MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-267-1> [acceso 17/5/2021].
25. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new Horizons. *Br J Cancer*. 2016;115:505-16.
26. 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.
27. 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.
28. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30 (5):706-720. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations 2. Published: 26 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee.
29. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Montes SF-P, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology*. 2019;22:pii: S0302-2838(19)30152-6.
30. 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 mayo 2021]
31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de avelumab (Bavencio®) en combinación con axitinib (Inlyta®) en carcinoma de células renales avanzado en primera línea. Disponible en: Informe de Posicionamiento Terapéutico de avelumab (Bavencio®) en combinación con axitinib (Inlyta®) en carcinoma de células renales avanzado en primera línea (aemps.gob.es). Acceso abril 2021.
32. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeskar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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):e00179
36. European Public Assessment Report de Fotivda® (tivozanib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf.
37. 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
38. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl Med*. 2007;356:2271-81.
39. Ficha técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf.
40. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28:2144-50.
41. Hahn AW, Klaasen Z, Agarwal N, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *Eur Urol Oncol* 2019;2(6):708-15.
42. 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>
43. European Public Assessment Report (EPAR) de Opdivo® (nivolumab) y Yervoy® (ipilimumab). Assessment Report Variation WS12178. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf
44. European Public Assessment Report (EPAR) de Opdivo® (nivolumab). Assessment Report Variation II-0008. Disponible: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0008-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
45. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295; PMCID: PMC8436591.

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, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Sociedad Española de Nefrología, 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.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Nivolumab+cabozantinib	Pembrolizumab+axitinib	Nivolumab+ipilimumab
Presentación	Nivolumab se presenta como un vial con concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 y 10 ml. Cabometyx® se presenta en comprimidos recubiertos de 20 mg, 40 mg y 60 mg.	Pembrolizumab se presenta como un vial con polvo para concentrado para solución para perfusión con 200 mg. Axitinib se presenta como comprimidos recubiertos con película de 1mg, 3mg, 5mg, 7mg.	Nivolumab se presenta como concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 y 10 ml. Ipilimumab se presenta como concentrado de 5 mg/ml para solución para perfusión en viales de 10ml y 20 ml.
Posología	Nivolumab 240 mg por vía intravenosa cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas + cabozantinib 40mg por vía oral una vez al día	Pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas + axitinib 5 mg por vía oral, dos veces 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 240mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas por vía intravenosa.
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos	Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto
Efectos adversos	Diarrea, disfonía, rash, prurito, espasmos musculares, hipertransaminasemia, alteraciones sanguíneas, hipertensión, hiponatremia, fatiga, neumonitis, insuficiencia suprarrenal, embolia pulmonar, colitis, sd eritrodisestesia palmoplantar, fallo renal, hipo e hipertiroidismo	Neumonía, reacción de hipersensibilidad con la perfusión, Hipo e 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 nauseas, dolor abdominal, sd eritrodisestesia palmoplantar, artralgias, fatiga, astenia, fallo renal	Infecciones (neumonía, tracto respiratorio sup, conjuntivitis, reacción de hipersensibilidad con la perfusión, hipo e hipertiroidismo, pérdida de apetito, neuropatía periférica, visión borrosa, disnea, neumonitis, diarrea, vómitos y nauseas, colitis, pancreatitis, prurito, fallo renal, fatiga, pirexia, alteraciones enzimas hepáticas, y alteraciones hidroelectrolíticas y sanguíneas.
Utilización de recursos	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 2 o 4 semanas.	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 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.
Otras características diferenciales	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado Nivo+cabo N (323)	Tratamiento control Sunitinib N (328)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
SLP por RCIE (1ª definición)					
Eventos, n (%)	175 (54,2%)	206 (62,8%)			
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	16,95 (12,58, 19,38)	8,31 (6,93, 9,69)	0,52 (0,43, 0,64)	p<0,0001	12 (7 a 93)
SLP por RCIE (2ª definición)					
Eventos, n (%)	190 (58,8)	230 (70,1)			
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	16,10 (12,29, 19,32)	8,31 (6,97, 9,69)	0,57 (0,47, 0,69)	p < 0,0001	9 (6 a 26)
SG					
Eventos, n (%)	86 (26,6)	116 (35,4)			
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NA (NA-NA)	29,47 (28,35, N.A.)	0,66 (95% CI: 0,50, 0,87)	P=0,0010	12 (7 a 60)
TRO por RCIE	177 (54,8)	93 (28,4)			4 (3 a 6)
DR por RCIE Mediana (IC 95%)	67/177 (37,9) 21,65 (17,31, N.A.)	41/93 (44,1) 12,68 (9,56, 20,73)			
<p>Nota: fecha de corte de datos: 20-SEPT-2020 Mediana de seguimiento para SG en el brazo de nivo+cabo: 23,5 meses septiembre 2020. Mínimo seguimiento para SG en el brazo de nivo+cabo: 16,0 meses septiembre 2020 SLP por RCIE (1ª definición): tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión de la enfermedad documentada según criterios RECIST v.1.1 por RCIE o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. SLP por RCIE (2ª definición): tiempo entre la fecha de asignación al azar y la fecha de la primera progresión tumoral documentada, según las evaluaciones de RCIE con criterios RECIST v1.1 o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero (sin censura por terapia posterior). Abreviaturas: SLP: supervivencia libre de progresión; RCIE: revisión central independiente enmascarada; HR: hazard ratio; NNT: número necesario a tratar; SG: supervivencia global; TRO: tasa respuesta objetiva ; DR: duración respuesta</p>					