

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en carcinoma de células renales en primera línea

IPT, 62/2021. V1

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022¹

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. Las tasas de CCR más elevadas se han observado en el Este de Asia, América del Norte y Europa, y las más bajas, en África (5). En España, fueron diagnosticados 6.878 nuevos casos en 2017 (4).

El CCR se presenta habitualmente 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 desarrollan un cáncer renal), la ingesta prolongada de analgésicos, exposición a determinados agentes tóxicos (como cadmio, asbestos y derivados del petróleo), anemia falciforme y litiasis renal entre otros (4, 6).

El CCR representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales. Se han descrito diferentes variantes histológicas que se corresponden con bases citogenéticas y comportamiento clínico específico. Estas incluyen el carcinoma renal de células claras [ccCCR] (80%), los tumores papilares (15%), los tumores cromóforos (5%) y otros como los tumores de los tubos colectores y aquellos con traslocación (4).

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

EL CCR se presenta en aproximadamente un 30% de los pacientes como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico, y un tercio de los restantes desarrollará metástasis a lo largo de su evolución. Hasta el 30% de los pacientes recaen después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad inicialmente localizada (8). En el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con enfermedad localizada es aproximadamente del

85%, en comparación con el 10% en aquellos con enfermedad metastásica (4).

El pronóstico y las opciones de tratamiento están determinados por el estadiaje de la enfermedad, la edad y el estado funcional del paciente.

Los pacientes con CCR avanzado se clasifican 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) (9).

Actualmente, el tratamiento establecido para el cáncer renal avanzado incluye nefrectomía citorreductiva en casos seleccionados, resección de metástasis (en enfermedad oligometastásica) y/o terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en la administración de terapia antiangiogénica o inmunoterapia. La quimioterapia se usa ocasionalmente, en ciertos tipos de tumores. El CCR avanzado es altamente resistente a la quimioterapia convencional, la radioterapia y la terapia hormonal (10). A pesar de los avances terapéuticos en el CCR, las tasas de respuesta se mantienen bajas (11) y los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos ponen de manifiesto que los acontecimientos adversos son comunes en este tipo de tratamientos (12). La aparición de toxicidad podría limitar la eficacia de los tratamientos, obteniéndose peores resultados en salud (13).

La angiogénesis mediada por el factor de transcripción HIF-alfa (factor inducible por hipoxia) provoca una hiperexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que estimulan la neoangiogénesis, lo que se ha identificado como un proceso crítico en el CCR y los elementos implicados en la misma resultan ser dianas terapéuticas válidas (6). Así, las opciones terapéuticas actuales en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo son anticuerpos monoclonales frente al VEGF (bevacizumab, usado en combinación con INF- α), inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR] (sunitinib, pazopanib, sorafenib, tivozanib y cabozantinib, y también axitinib en combinación aunque no se encuentra autorizado en la UE), inhibidores de mTOR (temsirolimus en pacientes con CCR con enfermedad de riesgo alto) (14) y la combinación de nivolumab (anti-PD-1, receptor de muerte programada 1) con ipilimumab (anti-CTLA-4, Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4).

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (15).

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Nivolumab en combinación con ipilimumab se ha autorizado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio/alto (16). Nivolumab en monoterapia está autorizado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos.

Nivolumab se presenta como concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 y 10 ml (16). Mientras que ipilimumab se presenta como concentrado de 5 mg/ml para solución para perfusión en viales de 10 y 40 ml (17).

La dosis recomendada es 3 mg/kg de nivolumab, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas para las primeras 4 dosis en

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de julio de 2019.

combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 240 mg cada 2 semanas; o 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 480 mg cada 4 semanas. No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individual. Cuando se administra nivolumab en combinación con ipilimumab, si se interrumpe la administración de uno de los medicamentos, el otro también se debe interrumpir (16) y si se reanuda el tratamiento, puede ser bien el tratamiento combinado o la monoterapia con nivolumab, en función de la situación del paciente. En caso de reacciones adversas graves, se debe suspender el tratamiento de forma permanente.

Se han observado respuestas atípicas (p.ej., un aumento transitorio en el tamaño del tumor o lesiones pequeñas nuevas, en los primeros meses seguido por la reducción del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab en los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que dicha progresión se confirme (16) si se considera que el paciente está obteniendo beneficio clínico.

Farmacología

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 (16). Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor (16).

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1κ) inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4). Ipilimumab bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales (17).

Eficacia (16, 18-19)

Los datos clínicos de eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento del carcinoma de células renales con un componente de células claras avanzado o metastásico, no tratado previamente, provienen del ensayo clínico fase III (CA209214) aleatorizado y abierto, y de un estudio de soporte de fase I (CA209016) (18).

El estudio CA209016 se realizó para explorar diversos regímenes de combinación de nivolumab con ipilimumab, en sujetos con CCR avanzado o metastásico. El propósito del estudio fue determinar la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada de fase II de los regímenes combinados. La seguridad/tolerabilidad fue el objetivo principal en el estudio CA209016.

En el estudio pivotal CA209214 (CheckMate214), fase III abierto, los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab, o sunitinib en monoterapia. En el primer grupo, se administró nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa

durante 60 minutos en combinación con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas para las 4 primeras dosis; después se administró nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas, hasta la suspensión del tratamiento. En el grupo control recibieron sunitinib. Este fármaco se administró según la pauta recomendada en ficha técnica: 50 mg al día por vía oral durante 4 semanas de tratamiento, seguidas de dos semanas de descanso por cada ciclo de 6 semanas (pauta 4/2), hasta progresión, toxicidad o retirada del consentimiento. No se permitieron modificaciones de dosis para nivolumab o ipilimumab, pero sí para sunitinib. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado.

La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes con confirmación histológica de CCR avanzado o metastásico (estadio IV según el sistema de estadificación American Joint Committee on Cancer (AJCC) con un componente de células claras, sin tratamiento previo (excepto una terapia adyuvante o neoadyuvante para un CCR completamente resecable siempre que no incluyera un agente dirigido al VEGF o sus receptores, y si la recurrencia ocurrió al menos 6 meses después de la última dosis de terapia adyuvante/neoadyuvante), índice de Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 70\%$, enfermedad medible según criterios RECIST 1.1. Se incluyeron pacientes de riesgo bajo/intermedio/alto. En el grupo de riesgo intermedio/alto debían presentar al menos un factor de riesgo pronóstico de acuerdo al criterio del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés): menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la aleatorización, KPS igual a 70, hemoglobina menor del límite inferior normal, calcio corregido mayor de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor del límite superior normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor del límite superior normal. Si no estaba presente ninguno de los factores anteriores, los sujetos solo eran elegibles para la cohorte de riesgo bajo. Este ensayo incluyó pacientes con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Se excluyeron del estudio los pacientes con algún antecedente o presencia de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, enfermedad no medible según RECIST 1.1, no susceptibles de cirugía o radiación curativa y haber recibido tratamiento sistémico previo para el tumor o que tuvieran condiciones médicas que requirieran tratamiento sistémico de inmunosupresión. También se excluyeron pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4, o terapias dirigidas a la estimulación de células T u otros puntos de control inmunitario.

Los pacientes se estratificaron según grupo de riesgo del IMDC 0 vs. 1-2 vs. 3-6 (favorable vs. intermedio vs. alto) y región (EE.UU. vs. Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa vs. el resto).

Se aleatorizaron (1:1) un total de 1.096 pacientes, 547 sujetos recibieron nivolumab + ipilimumab y 535 sujetos recibieron sunitinib. De los 1.096 pacientes aleatorizados, 847 (77,3%) pacientes tenían CCR de riesgo intermedio/alto, de los que 423 recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab y 416 sunitinib. El tratamiento se administró hasta progresión o intolerancia. Según esto, se podía retirar una vez detectada la progresión según criterios RECIST versión 1.1, pero se permitía mantenerlo a criterio del investigador. Se permitió continuar con el tratamiento si el paciente presentaba beneficio clínico a criterio del investigador.

Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas durante el primer año, y después cada 12 semanas hasta progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde.

Las variables co-primarias de eficacia en pacientes con riesgo intermedio/alto fueron la supervivencia global (SG), la tasa de

respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia libre de progresión (SLP), determinadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés). Como variables secundarias, se midió la SG, TRO y SLP en la población por intención de tratar (ITT), con cualquier riesgo. También se valoró la calidad de vida relacionada con la salud a través del cuestionario EuroQol's EQ-5D, FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) y FKSI-19 (síntomas relacionados con la enfermedad basados en NCCN Functional Assessment of Cancer Therapy- Kidney Symptom Index), la expresión de PD-L1 en células tumorales como biomarcador predictivo de SG y la eficacia en los pacientes de pronóstico bajo, como variables exploratorias.

Las características basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 61 años (rango: 21-85) con 38,1% \geq 65 años y 7,7% \geq 75 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (72,6%) y blancos (87%), y el 31,2% y el 68,6% de los pacientes tenían un KPS de 70-80% y de 90-100%, respectivamente y un 37,5% KPS de 100. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 0,4 años tanto en el brazo de la combinación como en brazo de sunitinib (el 69,7% eran pacientes con menos de 1 año desde el diagnóstico). La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día - 21,4⁺ meses) en los pacientes tratados con la combinación y de 7,8 meses (rango: 1 día - 20,2⁺ meses) en los pacientes tratados con sunitinib. El tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab continuó más allá de la progresión en el 29% de los pacientes. El 77,9% de los pacientes estaban nefrectomizados y un 87,7% no había recibido radioterapia previa. La mayoría (99,3% nivolumab + ipilimumab y 99,5% sunitinib), no recibieron tratamiento antineoplásico previo. Las terapias de cáncer sistémicas anteriores más frecuentes en los grupos de nivolumab + ipilimumab y sunitinib fueron interferón α e interferón β (0,2%) para ambos brazos de tratamiento e interleucina 2 (0,2%) en el brazo de nivolumab + ipilimumab.

El 45,6% y el 57,7% de los sujetos recibieron tratamiento posterior en los grupos de nivolumab + ipilimumab y sunitinib, respectivamente, el 39,5% y el 54,0% respectivamente, recibieron un tratamiento sistémico para el cáncer. En el grupo de nivolumab + ipilimumab, el 20,2% de los sujetos recibió tratamiento posterior con sunitinib. En el grupo de sunitinib, el 28,2% de los sujetos recibió terapia posterior con un agente de la vía anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab).

Entre los sujetos de riesgo intermedio/alto, las características demográficas basales y de la enfermedad fueron consistentes con las de la población global del estudio. Los resultados de eficacia tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses para los pacientes de riesgo intermedio/alto del análisis primario (seguimiento mínimo de 17,5 meses) se muestran en la Tabla 1.

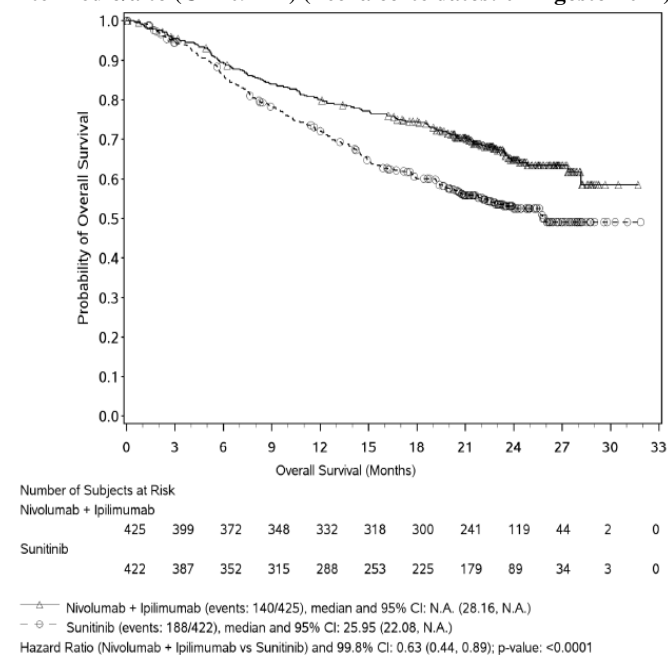
Para los 847 pacientes con enfermedad de riesgo intermedio/alto, hubo una mejoría significativa en la SG con nivolumab + ipilimumab en comparación con sunitinib (mediana no alcanzada vs. 25,95 meses, HR 0,63; IC 99,8%: 0,44-0,89, $p < 0,0001$) y en la TRO (41,6% vs. 26,5%) estadísticamente significativas. La mediana de SLP también aumentó con la combinación pero no alcanzó significación estadística (11,6 vs. 8,4 meses, HR 0,82, IC 99,1%: 0,64-1,05, $p = 0,0331$). Con una proporción similar de sujetos en seguimiento (39,1% vs. 35,1%), en el momento del cierre de recogida de datos, un mayor número de pacientes continuaba en tratamiento en el grupo de nivolumab + ipilimumab (24,2% vs. 13,5%). Las tasas de SG en los grupos nivolumab + ipilimumab y sunitinib fueron de 89,5% y 86,2% a los 6 meses, y de 80,1% y 72,1% a los 12 meses, respectivamente. Las tasas de SLP en los grupos nivolumab + ipilimumab y sunitinib fueron de 49,6% y 42,6% a los 12 meses.

Tabla 1. Resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214) (16)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Supervivencia global		
Eventos	140 (33%)	188 (45%)
Hazard ratio ^a		0,63
IC 99,8%		(0,44; 0,89)
valor-p ^{b,c}		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Tasa (IC 95%)		
A los 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
A los 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazard ratio ^a		0,82
IC 99,1%		(0,64; 1,05)
valor-p ^{b,h}		0,0331
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)		
Eventos	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(IC 95%)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
valor-p ^{e,f}		< 0,0001
Respuesta completa (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Respuesta parcial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Enfermedad estable (EE)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Mediana de la duración de la respuesta^g		
Meses (rango)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

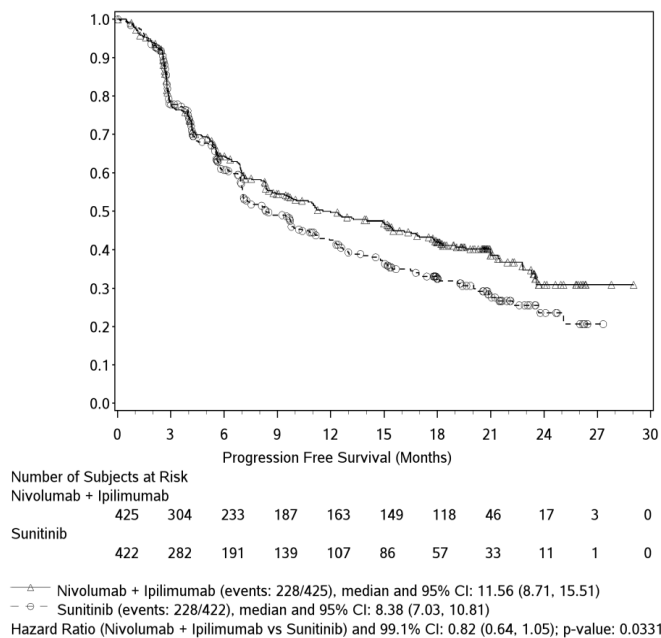
^a Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.
^b Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.
^c El valor-p se compara con un alfa de 0,002 para conseguir significación estadística.
^d Diferencia ajustada por estrato.
^e Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.
^f El valor-p se compara con un alfa de 0,001 para conseguir significación estadística.
^g Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.
^h El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.
 **** indica una observación censurada.
 NE = no estimable

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para SG en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214) (Fecha corte datos: 07-Agosto-2017)



Las curvas de Kaplan-Meier en pacientes de riesgo intermedio/alto para SG (con un seguimiento mínimo de 17,5 meses en el primer análisis intermedio) y SLP se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para SLP en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214). (Fecha corte datos: 07-Agosto-2017)



En los pacientes de riesgo intermedio/alto, la mediana de duración de la respuesta en meses (rango) con la combinación nivolumab + ipilimumab no se alcanzó en el grupo de de nivolumab + ipilimumab, NR (21,8-NE) y en el grupo de sunitinib fue de 18,17 meses (14,8-NE) y la mediana del tiempo de respuesta (TTR) fue de 2,79 meses en el grupo de nivolumab + ipilimumab y de 3,04 meses en el grupo de sunitinib. En estos pacientes no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (DR) en el grupo de combinación nivolumab + ipilimumab y fue 18,17 meses en el grupo de sunitinib, tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses. Se realizó un análisis actualizado de SG cuando todos los pacientes tenían un seguimiento mínimo de 24 meses. En el momento de este análisis, el hazard ratio fue 0,66 (IC del 99,8% 0,48-0,91) con 166/425 eventos en el grupo de la combinación y 209/422 eventos en el grupo de sunitinib. A los 18 meses, la tasa de SG fue 74,3 (IC 95%: 69,8-78,2) para nivolumab en combinación con ipilimumab y 59,9 (IC 95%: 54,9-64,5) para sunitinib. A los 24 meses, la tasa de SG fue 66,5 (IC 95%: 61,8-70,9) para nivolumab en combinación con ipilimumab y 52,9 (IC 95%: 47,9-57,7) para sunitinib. No se observan cambios en las curvas K-M en las curvas de SG actualizadas para pacientes con CCR de riesgo intermedio/alto. En la población por intención de tratar, la SG aumentó significativamente con la combinación nivolumab + ipilimumab (mediana no alcanzada versus 32,9 meses, HR 0,68; IC del 99,8%: 0,49-0,95), la TRO también aumentó significativamente (39% vs. 32%), pero no hubo diferencias en la SLP (mediana de 12,4 vs. 12,3 meses, HR 0,98).

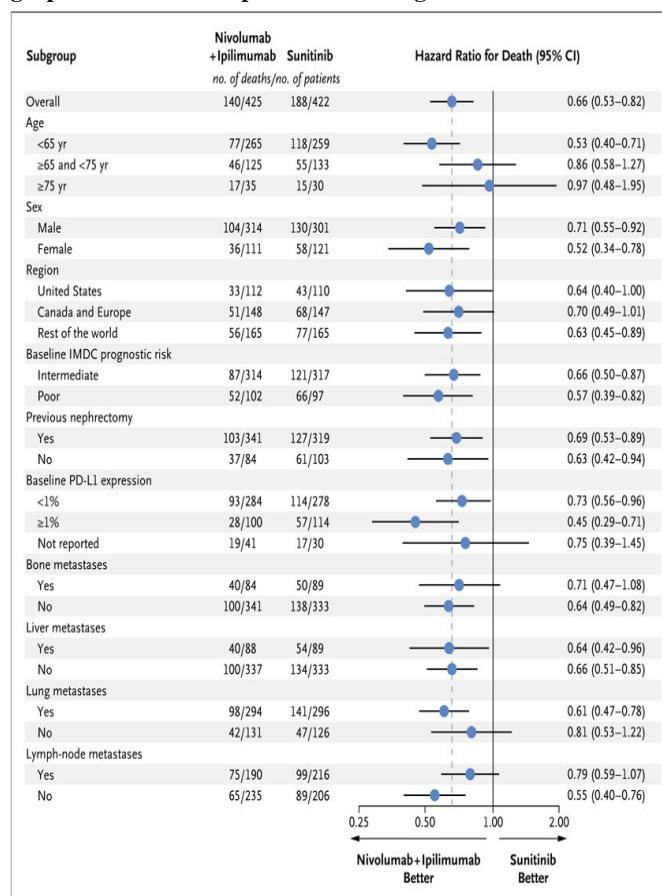
Se realizó un análisis multivariante para explorar el efecto de las diferentes variables sobre la SG, ajustando los diversos factores pronósticos potenciales mediante una regresión de Cox. En la figura 3 se muestra el análisis de SG por subgrupos para la comparación de la combinación nivolumab + ipilimumab con sunitinib en la población de riesgo intermedio/alto.

En sujetos de riesgo intermedio/alto el beneficio en SG resultó consistente en la mayoría de los análisis de subgrupos predefinidos, si bien cabe señalar algunas diferencias asociadas con la edad, la

expresión de PD-L1 o la relación entre los recuentos de linfocitos y neutrófilos (NLR).

En los pacientes ≥ 75 años (representan el 8% de todos los pacientes de riesgo intermedio/alto en el ensayo CA209214), la combinación de nivolumab con ipilimumab mostró un beneficio similar al de sunitinib (HR 0,97; IC del 95%: 0,48-1,95), pero debido al pequeño tamaño de muestra, no se pueden extraer conclusiones definitivas al considerar este subgrupo por separado. En los pacientes entre ≥ 65 y < 75 años (representan el 39% de la población de riesgo intermedio/alto en el ensayo CA209214), la combinación de nivolumab con ipilimumab muestra un beneficio inferior al de pacientes más jóvenes (HR 0,86, IC 0,58-1,27).

Figura 3. Forest plot del efecto del tratamiento en SG en los grupos definidos en la población de riesgo intermedio/alto.



Eficacia en pacientes de riesgo bajo.

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

No hay datos sobre el uso de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con histología sin componente de células claras en CCR.

Figuras 4. SG en función de expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en pacientes con riesgo intermedio/alto.

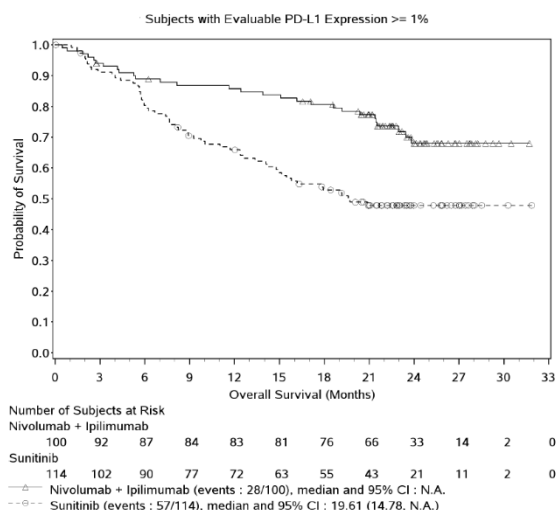
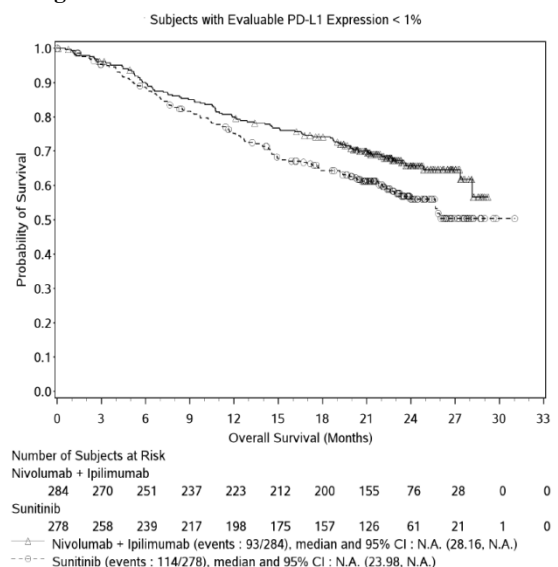


Figura 5. SG en función de expresión de PD-L1 $< 1\%$ en pacientes con riesgo intermedio/alto.



Análisis de subgrupos preespecificado según expresión de PD-L1

La expresión de PD-L1 estuvo equilibrada entre los brazos del estudio. En la población por ITT, se disponía de información del estado PD-L1 en el 91,6% de los pacientes, el 66,4% tenía PD-L1 $< 1\%$, un 14,8% tenía PD-L1 $\geq 10\%$. En los pacientes de riesgo intermedio/alto, 100/422 (23,7%) en el grupo de nivolumab + ipilimumab y 114/420 (27,1%) en el grupo de sunitinib tenían tumores positivos para la expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$) al inicio del estudio. En la población de pacientes de riesgo intermedio/alto, se realizaron análisis exploratorios para investigar el efecto de la expresión del tumor PD-L1 en la SG, SLP y TRO.

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, si bien en los pacientes que presentan PD-L1 $\geq 1\%$ el beneficio parece mayor.

La mediana de SG para los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor no se alcanzó con la combinación nivolumab + ipilimumab, y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (Figura 4; HR = 0,45; IC del 95%: 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 (Figura 5; HR = 0,73; IC del 95%: 0,56-0,96) (16), con una tasa de SG a los 12 meses del 80% (IC95% 75 a 84) para la combinación y del 75% (IC95% 70 a 80) para sunitinib).

Seguridad (18)

La evaluación de la seguridad se realizó principalmente atendiendo a los datos procedentes del estudio pivotal CA209214. A fecha de corte de datos de 07-ago-2017, 1.082 sujetos recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (547 la combinación nivolumab + ipilimumab y 535 sunitinib). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,85 meses en el grupo de la combinación nivolumab + ipilimumab, y con una mediana de 14 dosis recibidas de nivolumab y 4 dosis de ipilimumab, y de 7,82 meses en el grupo de sunitinib, recibiendo una dosis media diaria de 31,33 mg/día (rango: 14,2 – 50,0). El 5,3% de los pacientes en el grupo de nivolumab + ipilimumab interrumpieron la infusión de nivolumab y el 0,9% pacientes la de ipilimumab. El 87,6% y 80,3% de los pacientes recibieron del 90% a $\geq 110\%$ de la intensidad de dosis planificada de nivolumab e ipilimumab respectivamente y en el brazo de sunitinib el 54,0% de los pacientes. El 79% de los pacientes recibieron las 4 dosis de ipilimumab con nivolumab. La mayoría de los retrasos de dosis fueron ≤ 14 días y el motivo principal fue por acontecimientos adversos (AA), un 65,8% por nivolumab, el 85,3% por ipilimumab y el 67,7% por sunitinib. Un 59% de pacientes tratados con sunitinib retrasaron dosis y un 53% redujeron dosis. Con la combinación de nivolumab + ipilimumab, un 58% de los pacientes retrasaron alguna dosis de nivolumab y un 27% alguna dosis de ipilimumab. No se permitió la reducción de dosis de ninguno de los dos fármacos de inmunoterapia (18). Entre los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, en 169/547 (31%) aparecieron las primeras reacciones adversas de grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 382 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 144 (38%) experimentaron al menos una reacción adversa de grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia (16).

La incidencia de AA de cualquier grado fue del 99,5% y del 99,4% para nivolumab + ipilimumab y sunitinib respectivamente, de ellos se consideraron relacionados con el fármaco el 93,1% y el 97,4% respectivamente. Los AA grado 3-4 fueron mayores con sunitinib que con el tratamiento en combinación (76,1% vs. 65,3%, respectivamente), esta diferencia se acentúa si consideramos los AA relacionados con el fármaco (62,6% vs. 45,7%, respectivamente). En cuanto a los AA graves (AAG), se informaron en el 55,8% vs. 39,8% de los pacientes del brazo de la combinación nivolumab + ipilimumab y sunitinib respectivamente y en un 29,6% vs. 15,1% estuvieron relacionados con el tratamiento, los AAG grado 3-4 se informaron en el 41,5% vs. 30,1% y los AAG grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 22,1% vs. 12% respectivamente.

Los AA relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia en el grupo de nivolumab + ipilimumab fueron fatiga (36,9%), prurito (28,2%), diarrea (26,5%) y erupción (21,6%) y en el brazo de sunitinib fueron diarrea (52,0%), fatiga (49,3%), síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (SEPP) (43,2%), hipertensión (40,4%), náuseas (37,8%) y disgeusia (33,5%).

Los AA grado 3-4 relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia en el grupo de nivolumab + ipilimumab fueron aumento de la lipasa (10,2%), aumento de amilasa (5,7%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (4,9%), fatiga (4,2%) y diarrea (3,8%) y en el brazo de sunitinib fueron hipertensión (15,9%), fatiga (9,2%), SEPP (9,2%), disminución del recuento de plaquetas (6,7%), aumento de la lipasa (6,5%), neutropenia (6,0%) y diarrea (5,2%).

En cuanto a los AAG relacionados con el tratamiento los más frecuentes en el grupo de nivolumab + ipilimumab fueron diarrea (3,8%), neumonitis (2,7%) e hipofisitis (2,4%), mientras que en el brazo de sunitinib fue la deshidratación (1,3%).

Nivolumab en combinación con ipilimumab, está asociado a la posible aparición de reacciones adversas inmunorrelacionadas (colitis/diarrea, hepatitis, endocrinopatías, neumonitis, nefritis/disfunción renal, rash/erupción cutánea) siendo las más frecuentes en el estudio CA209214, las dermatológicas (48,8%), endocrinas (32,5%) y gastrointestinales (28,2%) que normalmente son de grado 1-2, a excepción de las hepatitis. Su incidencia es mayor en los pacientes que reciben la combinación, si bien la mayoría de los efectos adversos inmunorrelacionados de grado 3-4 en pacientes tratados con la combinación se resolvieron siguiendo las guías de manejo en la mayoría de los órganos afectados. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico están en línea con los datos existentes sobre el perfil de seguridad de la combinación. La combinación también está asociada a reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de la administración, que normalmente son de grado 1-2.

Por otro lado, la frecuencia general de AA (independientemente de la causalidad) que llevaron a un retraso o reducción de la dosis fue superior en los pacientes tratados con la combinación (53,6%) que con sunitinib (43,2%), al igual que los AA que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (30,7% nivolumab + ipilimumab vs. 21,3% sunitinib), los AA relacionados con el fármaco (21,6% vs. 11,8%), los AA grado 3-4 (21,6% y 13,8% respectivamente) y los AA de grado 3-4 relacionados con el fármaco (15,4% y 6,9%).

Los AA relacionados con el tratamiento que dieron lugar a su interrupción fueron principalmente en el grupo de nivolumab + ipilimumab, el incremento de ALT (2,7%), diarrea (2,6%), incremento de AST (2,2%), neumonitis (2,0%) y colitis e hipofisitis (1,3% cada uno) y con sunitinib, fatiga (1,3%).

Los efectos adversos tardíos, es decir, aquellos que ocurrieron en un periodo >100 días tras la administración de los fármacos, se dieron en 20 pacientes (3,7%) del grupo de nivolumab + ipilimumab (la mayoría en el grupo de riesgo intermedio/alto), frente al 0,4% del grupo de sunitinib.

A fecha de corte de datos del estudio CA209214, una menor proporción de pacientes en el brazo de nivolumab + ipilimumab (29,1%) había muerto en comparación con el brazo de sunitinib (37,8%). La progresión de la enfermedad fue la causa más frecuente de muerte en ambos grupos (22,7% nivolumab + ipilimumab vs. 32,3% sunitinib), incluidas las muertes que ocurrieron dentro de los 100 días de la última dosis (5,9% vs. 11,8%, respectivamente). Veintitrés (4,2%) y veinticinco (4,7%) pacientes en cada grupo murieron dentro de los 30 días de la última dosis. La muerte como resultado de la toxicidad del fármaco del estudio ocurrió en 7 (1,3%) pacientes en el brazo de nivolumab + ipilimumab frente a 4 (0,7%) pacientes en el brazo de sunitinib. Este desequilibrio se debió principalmente a una mayor frecuencia de muertes relacionadas con infecciones y eventos cardiovasculares en el grupo de ipilimumab + nivolumab. Dos de las muertes fueron atribuidas a la combinación nivolumab + ipilimumab y tres a sunitinib.

Las frecuencias de los AAG, incluidas los AAG fatales, parecieron aumentar con la edad, así en pacientes <65 años, los AAG ocurrieron

en el 52,4%, mientras que en pacientes de 75-84 años, fue de 65,1%. De manera similar, los AA fatales ocurrieron en el 2,4% de los pacientes <65 años de edad, en comparación con el 16,3% de los pacientes de 75-84 años.

El perfil de inmunogenicidad de nivolumab + ipilimumab fue similar al observado en melanoma y no parece afectar la seguridad.

Por lo tanto, el perfil de seguridad de la combinación nivolumab + ipilimumab y de sunitinib son muy diferentes, y consistente con los datos existentes sobre el perfil de seguridad de cada uno de los fármacos (17-18). El tratamiento con sunitinib se asocia típicamente con diarrea de bajo grado, hipertensión, SEPP, fatiga, náuseas y disgeusia, mientras que los AA más notables asociados con la combinación nivolumab + ipilimumab son los relacionados con el sistema inmunitario y pueden requerir tratamiento con corticosteroides. Parece que, en general, el tratamiento combinado es nivolumab + ipilimumab es menos tolerado que el tratamiento con sunitinib, si se tiene en cuenta que las interrupciones del tratamiento relacionados con la combinación nivolumab + ipilimumab fueron más frecuentes que con sunitinib (21,6% vs. 11,8%, respectivamente). También el tratamiento de combinación nivolumab + ipilimumab se asoció con una mayor frecuencia de AAG (55,8% frente a 39,8%), aunque la frecuencia general de AA independientemente de la causalidad fue comparable entre los grupos del estudio.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad con la combinación de nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg en CCR avanzado, y las frecuencias de AA están en línea con los previamente conocidos.

Cuando se compara de forma indirecta no ajustada la combinación de nivolumab + ipilimumab en el tratamiento de primera línea del CCR con la monoterapia con nivolumab en el tratamiento de segunda línea del CCR, la combinación parece tener un peor perfil de seguridad (AA de grado 3-4 relacionados con el fármaco: 45,7% nivolumab + ipilimumab vs. 18,7% monoterapia nivolumab), lo que parece indicar que ipilimumab contribuye sustancialmente a la toxicidad en la combinación. Esto es consistente con los datos comparativos entre la monoterapia con nivolumab y la terapia de combinación en melanoma, si bien las dosis de ipilimumab en este último fueron superiores a las empleadas en el estudio CA209214.

También la evaluación de la seguridad se realizó atendiendo a la combinación de datos procedentes de los ensayos clínicos CA209067, CA209069 y CA209004 (Cohorte 8 solamente) para la combinación nivolumab + ipilimumab. El perfil de seguridad observado en el estudio CA209214 es similar al observado en los estudios de melanoma agrupados, en los que el esquema de dosificación de la combinación fue diferente (nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg), aunque las frecuencias de algunos AA que se sabe son dependientes de la dosis de ipilimumab (por ejemplo, toxicidades gastrointestinales) fueron algo más bajas con ipilimumab 1 mg/kg.

Los resultados del estudio de soporte CA209016 muestran un perfil de seguridad similar de la combinación de nivolumab con ipilimumab al del estudio principal.

DISCUSIÓN

Los resultados terapéuticos en CCR avanzado (CCRa) han sido históricamente pobres considerándose un tumor quimiorresistente. La introducción de nuevos fármacos dirigidos a inhibir la vía del VEGF y la vía de mTOR, y los inhibidores del receptor de muerte programada (PD-1) y CTLA4, han supuesto un cambio en el tratamiento del CCRa, hasta entonces basado en citoquinas (IL-2 e IFN- α), consiguiéndose una mejora en la tasa de respuesta global (TRG) con un perfil de seguridad más favorable (20). Pero a pesar de los nuevos tratamientos de primera y segunda línea, la SG a los cinco

años sigue siendo baja y las respuestas completas y duraderas son raras (20).

En el estudio CA209214, aleatorizado, abierto, de fase III, pacientes con CCRa y con un componente de células claras avanzado o metastásico y no tratados previamente fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab o la monoterapia con sunitinib (16). La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes de riesgo intermedio/alto de acuerdo al criterio IMDC. 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 en el tumor. Después de una mediana de seguimiento de 25,2 meses, la mediana de SG en los pacientes con riesgo intermedio/alto, no se había alcanzado en el brazo de la combinación nivolumab + ipilimumab y fue de 25,95 meses con sunitinib (HR 0,63; IC 99,8%: 0,44-0,89, $p < 0,0001$) (18). En una actualización de datos posterior con un seguimiento mínimo de 24 meses, el HR fue 0,66 (IC 99,8%: 0,48- 0,91) con 166/425 eventos en el grupo de la combinación y 209/422 eventos 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; IC 99,1%: 0,64-1,05], $p = 0,0331$, si bien no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la TRO 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 (18). Debido al diseño del estudio, se desconoce la contribución de ipilimumab a la combinación y si nivolumab en monoterapia hubiese obtenido los mismos resultados de SG.

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. La combinación de nivolumab + ipilimumab muestra beneficio en todos los pacientes, si bien en los que presentan PD-L1 \geq 1% el beneficio parece 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 + 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) (18).

Otro análisis que podría presentar diferencias al existir interacción es el relacionado con la edad. Los pacientes \geq 75 años representaron el 8% de todos los pacientes con riesgo intermedio/alto en el estudio CA209214, y la combinación de nivolumab e ipilimumab parece mostrar un efecto menor en la SG (HR 0,97; IC95%: 0,48-1,95) en este subgrupo, si bien debido al pequeño tamaño de la muestra no se pueden extraer conclusiones válidas al respecto (16). Sin embargo, al añadir los pacientes entre 65 y 75 años (HR 0,86, IC 0,58-1,27), los pacientes \geq 65 años representan el 39% de la población incluida, aparece interacción y existe plausibilidad biológica relacionada con la inmunosenescencia, si bien carecemos de estudios similares para valorar la consistencia de los resultados. Existen dudas de que la combinación presente un beneficio adicional en SG sobre sunitinib para estos pacientes. El tratamiento combinado de nivolumab + ipilimumab presenta un perfil de seguridad muy distinto al de sunitinib, siendo mayor la frecuencia de reacciones adversas graves con la combinación, lo que podría ser indicativo de una posible mayor toxicidad. Los datos de calidad de vida parecen favorecer a la combinación frente a sunitinib, si bien el diseño abierto de los estudios dificulta establecer conclusiones robustas al respecto. El perfil de seguridad parece peor que el de nivolumab en monoterapia en segunda

línea del CCR, así como con la monoterapia con nivolumab en otros tipos de tumores.

Asociar ipilimumab parece contribuir sustancialmente a la toxicidad, en consonancia con los datos en melanoma, si bien se usa una dosis menor. El ensayo excluyó a los pacientes con metástasis cerebrales y aquellos tratados previamente con terapia dirigida o un inhibidor de punto de control. Los principales EA con la combinación nivolumab + ipilimumab fueron los EA relacionados con el sistema inmunitario. Entre los pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en el ensayo CA209214, en 169/547 (31%) aparecieron las primeras reacciones adversas de grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 382 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 144 (38%) experimentaron al menos una reacción adversa de grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia. En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR ($n = 547$) con un seguimiento mínimo de 17,5 meses, las reacciones adversas más frecuentes (\geq 10%) fueron fatiga (48%), erupción (34%), prurito (28%), diarrea (27%), náuseas (20%), hipotiroidismo (16%), dolor musculoesquelético (15%), artralgia (14%), apetito disminuido (14%), pirexia (14%), vómitos (11%), hipertiroidismo (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2) (16). El tratamiento de combinación se asoció con una menor frecuencia de efectos adversos relacionados con el fármaco de grado 3-4 (62,6% sunitinib frente a 45,7% nivolumab + ipilimumab), pero mayor frecuencia de AAG relacionados con el tratamiento (29,6% nivolumab + ipilimumab frente a 15,1% sunitinib) y AAG graves grado 3-4 (22,1% nivolumab + ipilimumab vs. 12,0% sunitinib), aunque la frecuencia general de AA adversos independientemente de la causalidad fue comparable entre los brazos de estudio. La menor tolerabilidad del tratamiento de combinación también se observa por la frecuencia relativamente alta de la interrupción del tratamiento, aunque se debe tener en cuenta que no se permitieron reducciones de dosis en el brazo de nivolumab+ ipilimumab y además la interrupción de la fase de inducción no permitía reanudar el tratamiento. En cambio sí se permitieron reducciones de dosis en el brazo de sunitinib (52,9% de los pacientes).

La elección del comparador en el estudio CA209214 puede considerarse adecuada. Las guías de práctica clínica, como la de la ESMO (European Society for Medical Oncology) (21) recomiendan como tratamiento de primera línea en CCR avanzado con histología predominante de células claras en pacientes con buen pronóstico inhibidores de tirosín-quinasa de VEGF (sunitinib, pazopanib o tivozanib) y la combinación de bevacizumab + IFN-alfa y en pacientes de pronóstico intermedio y alto, se recomienda el tratamiento con la combinación de nivolumab más ipilimumab. En la guía de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (8), se recomienda como tratamiento de primera línea en CCR e histología de células claras de pronóstico intermedio y alto la combinación de nivolumab más ipilimumab y cabozantinib. En pacientes con mal pronóstico las guías consideran adicionalmente temsirolimus (inhibidor de la vía m-TOR) (8, 21). La guía de CCR de la Asociación Europea de Urología (AEU) (22) recomienda la combinación de nivolumab + ipilimumab en pacientes con riesgo intermedio y alto en CCR metastásico y como alternativas sunitinib, pazopanib o cabozantinib, mientras que para los pacientes con buen pronóstico sunitinib o pazopanib siguen siendo el tratamiento de elección. Las combinaciones de axitinib (pembrolizumab + axitinib y avelumab + axitinib), aunque se incorporan en las recomendaciones de las guías, actualmente no se encuentran autorizadas por la EMA.

El estudio A031203 (CABOSUN) (23) es un estudio fase II aleatorizado y abierto en pacientes con cáncer renal en el que la SLP (variable principal del estudio) determinada por el CRI usando reglas de censura recomendadas por la FDA mostró una mejoría

estadísticamente significativa para los sujetos en el brazo de cabozantinib en comparación con el brazo de sunitinib, mediana de 8,6 meses con cabozantinib vs. 5,3 meses con sunitinib [HR 0,48 (IC95%: 0,31-0,74; $p = 0,0008$)]. En cuanto a la SG (variable secundaria), no alcanzó la significación estadística, mediana de 30,3 meses (14,6-NE) con cabozantinib vs. 21 meses (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% (IC95%: 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. En este estudio, los pacientes con MET positivo y MET negativo parecen beneficiarse del tratamiento con cabozantinib en comparación con sunitinib, con una SLP más favorable en los pacientes con MET positivo [HR 0,32; IC95%: 0,16-0,63], mientras que para MET negativo se obtuvo una HR de 0,67; IC95%: 0,37-1,23 si bien no ha mostrado interacción entre subgrupos. La toxicidad de cabozantinib en primera línea es consistente con la previamente conocida. Los efectos adversos más frecuentes con cabozantinib fueron diarrea (72%), hipertensión (56%), SEPP (42%), disminución del apetito (45%), disgeusia (41%), disminución del peso (31%), hipotiroidismo (22%), disfonía (21%), hipomagnesemia (21%) (23).

En el ensayo pivotal AV-951-09-301 de tivozanib en primera línea, sorafenib fue el comparador utilizado (24). En este estudio se observó un aumento de la SLP (variable principal) en el grupo tivozanib respecto a sorafenib de 3,6 meses (12,7 tivozanib vs. 9,1 meses sorafenib; $p=0,037$) (24). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento (28,2 meses tivozanib vs. 30,8 meses sorafenib; $p=0,276$). Este resultado podría estar condicionado por el cruce de pacientes en el estudio de extensión. La toxicidad de tivozanib en primera línea fue la esperada para un inhibidor de VEGF. Los efectos adversos más frecuentes con tivozanib fueron hipertensión (que afecta a casi la mitad de los pacientes) y cambios en la voz, cansancio y diarrea (que afectan a casi una cuarta parte de los pacientes) (24). 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%) (24).

Pazopanib es otro inhibidor de la angiogénesis por vía oral dirigido contra VEGFR, PDGFR y c-KIT. Su eficacia fue estudiada en un ensayo clínico fase III aleatorizado 2:1 de pazopanib comparado con placebo, en pacientes con CCR de células claras metastásico o localmente avanzado, que no habían sido tratados previamente o que habían recibido una primera línea con citoquinas. En la subpoblación de pacientes sin tratamiento previo, la SLP fue 11,1 meses con pazopanib vs. 2,8 meses con placebo (HR 0,40; IC95%: 0,27-0,60; $p<0,0001$) y la mediana de SG fue de 22,9 meses y 20,5 meses para los pacientes aleatorizados en el brazo de pazopanib y placebo respectivamente (HR 0,91; IC95%: 0,71-1,16; $p=0,224$)]. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron pazopanib en la fase de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de pazopanib (25). Las reacciones adversas más comunes (<10% de los pacientes) con pazopanib son la diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia

pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico (26).

El estudio fase III de no inferioridad COMPARZ, comparó pazopanib con sunitinib en primera línea. Mostró que pazopanib no era inferior a sunitinib en cuanto a SLP y SG. La SLP fue de 8,4 meses con pazopanib (IC95%: 8,3-10,9) y de 9,5 meses con sunitinib (IC95%: 8,3-11,1), HR 1,05; IC95%: 0,90-1,22. La TRO 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 es diferente (25), 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. El estudio COMPARZ demostró que pazopanib y sunitinib tienen una eficacia similar con diferente perfil de toxicidad.

Un metaanálisis en red de tratamientos antiangiogénicos en pacientes naïve y pretratados para la variable SLP no muestra diferencias entre tivozanib, pazopanib y sunitinib. Sorafenib presenta un resultado inferior a sunitinib y tivozanib (27).

Temsirolimus, es un inhibidor específico de la proteína mTOR serina/treonina kinasa, cuya eficacia en primera línea de CCRm se ha demostrado en pacientes con riesgo alto (28). El ensayo clínico 3066K1-304-WW en CCR fue un estudio de fase III, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado y abierto, en pacientes con CCR avanzado no tratados previamente y con 3 o más de 6 factores de riesgo pronósticos preseleccionados. 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 la variable principal de la SG 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. La combinación de temsirolimus 15 mg e IFN- α no conllevó un aumento significativo de la SG en comparación con IFN- α solo (28). En los pacientes de menos de 65 años, la mediana de la SG fue de 12 meses (IC 95%: 9,9-14,2), con un hazard ratio de 0,67 (IC al 95%: 0,52-0,87). En los pacientes con 65 o más años de edad, la mediana de la supervivencia global fue de 8,6 meses (IC 95%: 6,4-11,5), con un hazard ratio de 1,15 (IC 95%: 0,78-1,68). Las reacciones más graves observadas con temsirolimus en ensayos clínicos son reacciones de hipersensibilidad 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 de la curación de heridas y embolismo pulmonar. Basándose en los resultados de los estudios fase III, los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles de padecer ciertas reacciones adversas, incluyendo edema facial, neumonía, derrame pleural, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, aguesia, mareos, infección del tracto respiratorio superior, mucositis y rinitis (28). La combinación de nivolumab e ipilimumab, a diferencia de temsirolimus, ha demostrado diferencias significativas en SG respecto a su comparador. Sin embargo, no es posible establecer su eficacia o seguridad relativas debido al diferente diseño de los estudios y a la falta de comparador común.

La IL-2 en el CCR metastásico ha obtenido tasas de respuesta variables, entre el 7 y el 27%. El régimen óptimo de IL-2 no está claro, pero se han logrado respuestas completas a largo plazo (> 10 años) con bolos de IL-2 en dosis altas (29), pero presenta una tasa de mortalidad del 4% que no justifica la escasa tasa de respuesta (30). La IL-2 como monoterapia podría tener utilidad en pacientes seleccionados (buen estado general, tipo células claras, solo con metástasis pulmonares) pero la mayoría de los pacientes no toleran las dosis altas. Su elevada toxicidad y la aparición de tratamientos más efectivos, hace que prácticamente esté en desuso.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-A. En un ensayo clínico (BO17705) 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; IC95%: [0,52-0,75], p < 0,0001) y la TRO tumoral (31,4% vs. 12,8%, respectivamente, p < 0,0001) (31). Sin embargo, no aumentó significativamente la SG (objetivo principal; HR 0,91; IC95%: [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 (32).

Sunitinib, pazopanib y bevacizumab en combinación con IFN- α han desplazado a las citoquinas y al IFN- α como estándar de tratamiento en pacientes con CCR metastásico que no han recibido tratamiento previo. Con estos agentes, se consiguen medianas de SLP y SG de entre 9-11 y 26-32 meses respectivamente, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas en SG.

En pacientes con riesgo alto, temsirolimus ha obtenido medianas de SLP y SG en torno a 5,5 y 10,9 meses, respectivamente. De hecho, temsirolimus está indicado en el tratamiento de CCR avanzado en pacientes que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

No se dispone de comparaciones directas de la combinación de nivolumab con ipilimumab con otras alternativas diferentes a sunitinib como pazopanib, temsirolimus, bevacizumab en combinación con interferón alfa, tivozanib o cabozantinib y la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta. Con los datos disponibles, nivolumab en combinación con ipilimumab en el tratamiento del CCR avanzado en adultos en primera línea y pacientes con riesgo intermedio/alto 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, lo que podría indicar una mayor toxicidad. En pacientes con riesgo elevado se considera una alternativa de tratamiento a temsirolimus.

Pese a que el ensayo pivotal permitía, a criterio del facultativo, proseguir el tratamiento con la combinación si no se perdía el beneficio clínico, no existe evidencia específica acerca del beneficio de continuar el tratamiento después de progresión radiológica confirmada, y hay que tener en cuenta que se dispone de alternativas eficaces en segunda línea.

CONCLUSIÓN

Nivolumab en combinación con ipilimumab ha demostrado eficacia en un estudio fase III aleatorizado y abierto en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células claras de riñón avanzado o metastásico, con riesgo intermedio/alto y estadio funcional (Karnofsky) de 70 o superior que no han recibido tratamiento previo. Este beneficio se concreta en un aumento significativo de la SG. Tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, la mediana de SG en los pacientes con riesgo intermedio/alto, no se había alcanzado en el brazo de la combinación nivolumab + ipilimumab y fue de 25,95

meses con sunitinib, HR 0,63 (IC 99,8%: 0,44-0,89), siendo el beneficio en SG estadísticamente significativo y clínicamente relevante para la combinación nivolumab + ipilimumab respecto a sunitinib.

Debido al diseño del estudio, se desconoce la contribución de ipilimumab a la combinación y si nivolumab en monoterapia hubiese obtenido los mismos resultados de SG.

El perfil de seguridad de la terapia de combinación con nivolumab + ipilimumab es muy diferente al de sunitinib, con una mayor frecuencia de reacciones adversas graves, lo que podría indicar una mayor toxicidad. Los principales EA asociados al tratamiento con nivolumab + ipilimumab son los EA relacionados con el sistema inmunitario. Asociar ipilimumab parece contribuir sustancialmente a la toxicidad de la combinación. No se dispone de comparaciones directas de la combinación de nivolumab + ipilimumab con otras alternativas aprobadas diferentes a sunitinib, como pazopanib, cabozantinib, tivozanib, temsirolimus o bevacizumab en combinación con interferón alfa y la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta.

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

En pacientes con riesgo intermedio/alto, la combinación de nivolumab con ipilimumab sería una opción más favorable en eficacia que los fármacos antiangiogénicos, si bien su toxicidad hace que el balance beneficio riesgo deba ser revisado en cada paciente. Adicionalmente, los pacientes con riesgo alto tienen la posibilidad de ser tratados con temsirolimus. El posicionamiento de la combinación frente a temsirolimus en este escenario es el de opciones terapéuticas al no poderse establecer su eficacia y seguridad relativas.

Si bien el beneficio de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib se ha observado con independencia de la expresión de PD-L1, en los pacientes que presentan PD-L1 < 1% el beneficio parece menor.

En pacientes con edad avanzada existen dudas del beneficio adicional de la combinación, por lo que la elección del tratamiento deberá ser valorada individualmente.

Tampoco 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 ni sobre el uso en pacientes con histología sólo de células no claras en primera línea de CCR.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de OPDIVO® (nivolumab) en combinación con ipilimumab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado con histología clara, de riesgo intermedio/alto.

La elección entre OPDIVO® en combinación con ipilimumab y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

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 2013 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. 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>.
7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_NIVOLUMAB_IPILIMUMAB.pdf.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Versión 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
9. 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.
10. 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.
11. Lam JS, et al. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol Berl*. 2005;23(3):202-12.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf.
17. Ficha técnica de Yervoy® (ipilimumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11698001/FT_11698001.pdf.
18. Informe público de evaluación (EPAR), variación de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277.
20. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new Horizons. *Br J Cancer*. 2016;115:505-16.
21. Escudier B, Porta C, Schmidinger, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Clinical practice guidelines renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2019; 30:706-720.
22. Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol* 2017. *J European Urology*, Volume 73, Issue 3, 2018, Pages 311-315. ISSN 0302-2838. Disponible en: [https://www.europeanurolgy.com/article/S0302-2838\(17\)31001-1](https://www.europeanurolgy.com/article/S0302-2838(17)31001-1).
23. Informe público de evaluación (EPAR), variación 3 de Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
24. European Public Assessment Report de Fotivda® (tivozanib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf.
25. 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.
26. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628001/FT_10628001.ml.pdf.
27. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Briceño-Casado MDP, Sánchez-Hidalgo C, Alarcón de la Lastra-Romero C, Fénix-Caballero S, et al. Network meta-analysis of first-line antiangiogenic drugs in advanced renal cell carcinoma. *EJHP* 2019;26(Suppl1): A24.
28. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-81.
29. Mc Dermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 vs. subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:133-41.
30. Herrmann E, Bierer S, Wülfing C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010;28:303-9.
31. Ficha técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04300001/FT_04300001.pdf.



32. 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.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

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