

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE AVELUMAB (BAVENCIO®) EN COMBINACIÓN CESMOON
AXITINIB (INLYTA®) PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CARCINOMA DE
CÉLULAS RENALES AVANZADO**

1. RESUMEN

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto en el mundo. Es el tumor más frecuente del riñón, por delante del carcinoma urotelial de pelvis renal; aproximadamente un 80% de los tumores renales son carcinomas de células renales, de los cuales un 70% tienen histología de célula clara (ccCCR). Otras variantes histológicas, menos frecuentes, incluyen carcinoma papilar, cromóforo, con traslocación y tumores de los conductos colectores de Bellini, así como la variante agresiva medular. Estas variantes poseen unas características citogenéticas y comportamiento clínico específico.

El CCR es un tumor más frecuente en el varón (casi el doble que en la mujer). La mayor incidencia se produce a partir de los 40 años, siendo el pico de incidencia a los 65 años. Análisis de la base de datos de la SEER indican que la incidencia de RCC ha aumentado en las últimas décadas, a razón de un 0.6% anual (más en países desarrollados); sin embargo, la mortalidad ha descendido, aproximadamente, una media de 0.7% al año desde el 2006 hasta el 2015. Según datos recientes, durante el año 2018, se diagnosticaron 403.262 casos en el mundo. En España, según los últimos datos publicados en el Informe Anual SEOM 2019, se estima un total de 7331 casos nuevos de CCR para el año 2019. Según el Instituto Nacional de Estadística en diciembre de 2018, correspondiente al año 2017, hubo 2167 fallecimientos por esta enfermedad en nuestro país.

El tabaco, la obesidad y la HTA son factores de riesgo bien establecidos. Aproximadamente, un 2-3% de todos los CCR son hereditarios y se han descrito varios síndromes autosómicos dominantes, cada uno con diferente base genética, siendo el más frecuente la enfermedad de Von-Hippel-Lindau (VHL). En general, deben sospecharse en casos de tumores renales múltiples y bilaterales y otras enfermedades relacionadas.

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). Un 30% de los pacientes en los que se trata la enfermedad en estadio localizado sufrirán una recidiva (generalmente a distancia) y un 40% de los pacientes diagnosticados de carcinoma renal fallecerán por la enfermedad.

El tratamiento estándar de los pacientes con enfermedad localizada es la nefrectomía radical, que será curativa en la mayoría de los casos. En cuanto a la enfermedad avanzada o metastásica, los conocimientos adquiridos en la última década sobre la biología molecular del tumor han permitido identificar algunas vías de señalización, que parecen jugar un papel relevante en la progresión de estos tumores, siendo una de las vías más importantes la angiogénesis mediada por el factor de transcripción HIF-alfa. Otras vías oncogénicas incluyen la activación del complejo mamífero de rapamycin (mTOR), vía que participa en la moderación del crecimiento celular, la proliferación, la supervivencia así como el metabolismo. Todo ello ha llevado a la identificación de dianas terapéuticas válidas en este tumor y a la aparición de nuevos agentes dirigidos contra ellas. Estos fármacos antidiañosa pueden agruparse en dos familias: aquellos que actúan sobre la vía angiogénica HIF/VEGF (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, axitinib, cabozantinib, tivozanib, lenvatinib) y aquellos que actúan sobre la vía mTOR (temsirolimus y everolimus). Todos estos fármacos han demostrado eficacia en pacientes con RCC avanzado. Sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab más interferón-alfa (IFN-alfa) son considerados fármacos de elección en el tratamiento de primera línea del ccCCR avanzado, dado que demostraron beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) en sus respectivos estudios pivotaes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes acabarán progresando de su enfermedad tras un intervalo de 9-12 meses. En segunda línea, dos fármacos han demostrado beneficio en supervivencia global (SG), cabozantinib y nivolumab, considerándose, actualmente, estándar en esta línea de tratamiento.

Los pacientes con CCR avanzado se clasifican en pronóstico favorable, intermedio y pobre, 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). Según este modelo, la SG en pacientes de pronóstico favorable, intermedio y pobre, tratados con una primera línea de tratamiento con antiangiogénicos es de 43, 23 y 8 meses, respectivamente.

Durante el año 2019 se han aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) tres combinaciones para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células renales avanzado. En enero del año 2019 se aprobó la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con riesgo intermedio y pobre de la IMDC; en septiembre de 2019 se aprobó la combinación de pembrolizumab y axitinib en todos los grupos pronósticos de la IMDC; y por último, en octubre de 2019 se ha aprobado la combinación de avelumab y axitinib en todos los grupos pronósticos de la IMDC.

Esta última aprobación se basó en los resultados del primer análisis intermedio del ensayo JAVELIN Renal 101 (B9991003). Se trata de un estudio fase III aleatorizado y abierto en el que se randomizó a 886 pacientes, con una ratio 1:1, a recibir tratamiento de primera línea con sunitinib frente a la combinación de avelumab y axitinib en pacientes con CCR avanzado no tratados previamente. Los objetivos principales fueron supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos. La SLP en la cohorte global de pacientes se fijó como objetivo secundario clave. Con una mediana de seguimiento de 11.6 meses, la combinación de avelumab más axitinib demostró un beneficio estadísticamente significativo, en términos de SLP en aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos (HR 0.61, $p < 0.001$), así como en la población global (HR 0.69, $p < 0.001$).

La guía americana del *National Comprehensive Cancer Network* (NCN) v2.2020 incluye la combinación de avelumab y axitinib como régimen recomendado (no de elección) para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado de todos los grupos pronósticos del IMDC (aun en proceso de categorización).

La guía de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) se publicó en mayo de 2019 y aún no contempla el uso de la combinación de avelumab más axitinib para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado. Actualmente está en proceso de actualización.

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) publicadas en agosto de 2019 tampoco contemplan el uso de la combinación de avelumab más axitinib para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado.

La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recientemente publicada recomienda la combinación de avelumab y axitinib como alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado de todos los grupos pronósticos con un grado de recomendación IB (hasta que se tengan resultados maduros de SG).

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de avelumab más axitinib en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado se categoriza dentro del grupo 2b (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y rama de tratamiento estándar superior a 6 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.69 en la población global de pacientes, con lo que actualmente correspondería un MCBS 1. Esta clasificación actualmente es provisional, dado que aun no se han comunicado los datos de supervivencia global. Una vez se conozcan dichos datos y el estudio tenga un seguimiento más largo, la categoría ESMO-MCBS se modificará.

En este informe revisaremos de forma sistemática la información relativa a ambas moléculas y su indicación para el tratamiento del ccCCR avanzado en primera línea de tratamiento.

2. TÍTULO

Avelumab (Bavencio®) en combinación con axitinib (Inlyta®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado.

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Febrero de 2020.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

4.1.1. Nombre genérico: avelumab, axitinib

4.1.2. Nombre comercial: Bavencio®, Inlyta®

4.1.3. Estructura química: avelumab es un anticuerpo monoclonal humano, IgG1 dirigido contra el ligando proteico inmunomodulador de la superficie celular PD-L1 (programmed death-ligand 1); axitinib es un inhibidor competitivo de ATP de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, 2 y 3) implicados en la angiogénesis, crecimiento y diseminación metastásica tumoral).

4.1.4. Indicación clínica evaluada: Carcinoma renal de células claras avanzado o metastásico.

4.1.5. Laboratorio: Alianza Merck-Serono y Pfizer

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

- Avelumab: otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC31
- Axitinib: agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01XE17

4.1.7. Vía de administración: avelumab se administra por vía intravenosa; axitinib se administra por vía oral.

4.1.8. Tipo de dispensación (Hospitalaria/oficinas de farmacia): hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios

- Avelumab: cada ml de concentrado contiene 20 mg de avelumab.
Un vial de 10 ml contiene 200 mg de avelumab
- Axitinib: comprimidos recubiertos con película de 1 mg, 3 mg, 5 mg y 7 mg.

4.2. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.2.1. Mecanismo de acción

Avelumab está dirigido contra el ligando proteico inmunomodulador de la superficie celular PD-L1 (expresado en las células presentadoras de antígenos, células tumorales y otras células del microambiente tumoral), bloqueando la interacción entre éste y el receptor PD-1, que es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria. Esta unión elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de estos linfocitos T.

A diferencia de otros anticuerpos dirigidos a PD-L1, avelumab conserva el potencial de provocar funciones de células efectoras y podría inducir citotoxicidad de células tumorales mediada por células dependiente de anticuerpos.

Axitinib se une de manera selectiva y potente los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, 2 y 3) implicados en la angiogénesis, crecimiento y diseminación metastásica tumoral, inhibiendo la proliferación y supervivencia de las células endoteliales mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Además de los efectos antiangiogénicos, los inhibidores de VEGFR tienen efectos inmunomoduladores, que incluyen una mayor infiltración tumoral de las células inmunes y la reducción de los efectos inmunosupresores de las células supresoras derivadas de mieloides (figura 1). La combinación de un anticuerpo que inhibe las interacciones PD-L1 y PD-1 con un agente antiangiogénico dirigido podría aprovechar los mecanismos de acción complementarios para proporcionar un beneficio clínico en pacientes con carcinoma avanzado de células renales sin aumento de la toxicidad asociada.

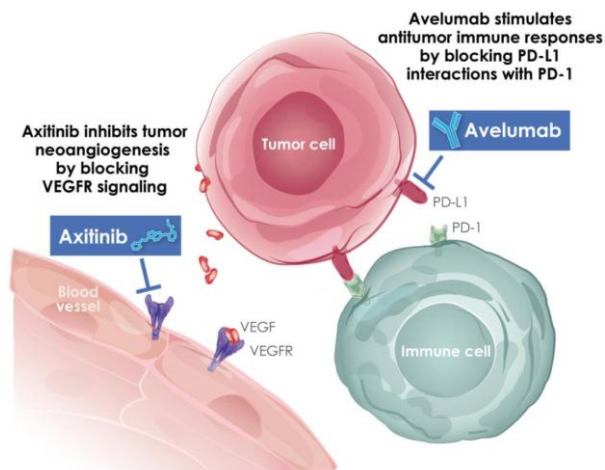


Figura 1. Mecanismo de acción de avelumab y axitinib. Motzer 2018, adapted from Roland 2009.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por las Agencias Regulatoras y fecha de aprobación

Avelumab en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado

La combinación fue aprobada por la FDA el 14 de mayo de 2019 y por la EMA el 31 de octubre de 2019.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación).

El tratamiento de la combinación con avelumab y axitinib debe ser prescrito y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La dosis recomendada de avelumab es 800 mg, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas.

Los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 infusiones de avelumab. Si la cuarta infusión se completa sin reacciones asociadas a una perfusión, se administrará premedicación en las dosis subsiguientes según criterio médico.

No se recomienda incrementar ni reducir la dosis.

La dosis recomendada de axitinib es 5 mg administrados por vía oral dos veces al día (cada 12 horas), con o sin alimentos.

No precisa premedicación. Si el paciente olvida o vomita una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional, y la siguiente dosis se tomará en el momento habitual. Se pueden ajustar las dosis del fármaco en función de la seguridad y tolerabilidad individual. Se recomienda reducir la dosis a dosis de 3 mg cada 12 horas o incluso 2 mg cada 12 horas, si aparecen efectos adversos relacionados con el fármaco.

4.2.4. Farmacocinética

- Avelumab tiene una biodisponibilidad del 100% dado que es administrado de forma intravenosa. La dosis se ajusta por kilogramo de peso. Para detalles más precisos sobre la farmacocinética y metabolismo, se recomienda acceder a las fichas técnicas de ambos productos, disponibles de forma libre en la página de la EMA.

- Axitinib tiene biodisponibilidad absoluta del 58% tras su administración por vía oral. La administración de axitinib dos veces al día dio lugar a menos del doble de acumulación comparado con la administración de una dosis única. Para detalles más precisos sobre la farmacocinética y metabolismo, se recomienda acceder a las fichas técnicas de ambos productos, disponibles de forma libre en la página de la EMA.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD.

5.1. Escala ESMO de valoración de beneficio clínico.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de avelumab más axitinib en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado se categoriza dentro del grupo 2b (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y rama de tratamiento estándar superior a 6 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.69 en la población global de pacientes, con lo que actualmente correspondería un MCBS 1. Esta clasificación actualmente es provisional, dado que aun no se han comunicado los datos de supervivencia global. Una vez se conozcan dichos datos y el estudio tenga un seguimiento más largo, la categoría ESMO-MCBS se modificará.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles.

5.2.1. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La evaluación de la eficacia y seguridad de la combinación de avelumab y axitinib en el tratamiento del CCR avanzado se ha realizado en dos ensayos clínicos.

Estudio B9991002.

Se trata de un ensayo multicéntrico, abierto, fase Ib con un solo brazo de tratamiento con la combinación de avelumab y axitinib. Se incluyeron 6 pacientes en una primera

fase de selección de dosis para establecer la dosis máxima tolerada, y 49 pacientes posteriormente en la fase de expansión de dosis. Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían tener un diagnóstico histológico de CCR avanzado con un componente de células claras, tener realizada una nefrectomía previa, no haber recibido ningún tratamiento previo para la enfermedad metastásica, y presentar al menos, una lesión medible según criterios del *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) versión 1.1. Se excluyeron pacientes con metástasis en Sistema Nervioso Central (SNC) que requirieran corticoides sistémicos, enfermedad autoinmune o aquellos que estuvieran recibiendo dosis elevadas de corticoides sistémicos en los 7 días previos a la inclusión en el ensayo. Los pacientes no fueron seleccionados según expresión de PD-L1.

Los 6 pacientes que se incluyeron en la primera fase de selección de dosis recibieron inicialmente tratamiento solamente con axitinib a dosis de 5 mg cada 12 horas durante 7 días, seguido de la combinación de avelumab 10 mg/kg por vía intravenosa en infusión de 1 hora administrada cada 2 semanas y axitinib 5 por vía oral dos veces al día. Basados en los datos farmacocinéticos de estos pacientes, los primeros 10 pacientes de la fase de expansión de dosis recibieron el tratamiento de la misma forma, y los 39 restantes iniciaron tratamiento con la combinación de ambos fármacos directamente.

El objetivo principal del estudio fue determinar las toxicidades limitantes de dosis en las primeras 4 semanas de tratamiento con avelumab y axitinib. Se realizaron análisis de seguridad y de actividad antitumoral en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de avelumab o axitinib.

El perfil de toxicidad de la combinación fue aceptable, y tan sólo un paciente presentó una toxicidad limitante de dosis que consistió en proteinuria grado 3 relacionada con axitinib. Se reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento grado ≥ 3 en 32 (58%) de los 55 pacientes incluidos en el estudio. Los más frecuentes fueron HTA (29%) y elevación de transaminasas, amilasa y lipasa (7%), así como síndrome palmo-plantar (7%) (Figura 2). Un paciente (2%) falleció debido a una miocarditis autoinmune relacionada con el tratamiento. 10 pacientes (18%) discontinuaron uno o los dos fármacos del estudio debido a efectos adversos.

Por tanto, la dosis máxima tolerada establecida para la combinación fue avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas y axitinib 5 mg dos veces al día.

	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
All events	53 (96%)	26 (47%)	5 (9%)	1 (2%)
Diarrhoea	32 (58%)	2 (4%)	0	0
Dysphonia	26 (47%)	0	0	0
Hypertension	26 (47%)	16 (29%)	0	0
Fatigue	25 (46%)	2 (4%)	0	0
PPE syndrome	17 (31%)	4 (7%)	0	0
ALT increased	16 (29%)	4 (7%)	0	0
Rash	16 (29%)	1 (2%)	0	0
AST increased	14 (26%)	1 (2%)	0	0
Hypothyroidism	14 (26%)	0	0	0
Amylase increased	13 (24%)	3 (6%)	1 (2%)	0
Decreased appetite	13 (24%)	1 (2%)	0	0
Mucosal inflammation	13 (24%)	1 (2%)	0	0
Infusion-related reaction*	11 (20%)	1 (2%)	0	0
Lipase increased	11 (20%)	1 (2%)	3 (6%)	0
Nausea	11 (20%)	1 (2%)	0	0
Arthralgia	9 (16%)	1 (2%)	0	0
Weight decreased	9 (16%)	1 (2%)	0	0
Pruritus	8 (15%)	0	0	0
Dysgeusia	7 (13%)	0	0	0
Stomatitis	7 (13%)	0	0	0
Dyspnoea	6 (11%)	0	0	0
Myalgia	6 (11%)	0	0	0
Proteinuria	6 (11%)	2 (4%)	0	0
Vomiting	6 (11%)	0	0	0
Hypophosphataemia	5 (9%)	2 (4%)	0	0
Blood triglycerides increased	4 (7%)	1 (2%)	0	0
Dehydration	3 (6%)	1 (2%)	0	0
Pain in extremity	3 (6%)	1 (2%)	0	0
Drug eruption	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Dyslipidaemia	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Haematoma	1 (2%)	0	1 (2%)	0
Myocarditis	1 (2%)	0	0	1 (2%)
Pulmonary embolism	1 (2%)	0	1 (2%)	0
Urticaria	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Venous thrombosis	1 (2%)	1 (2%)	0	0

Figura 2. Efectos adversos relacionados con el tratamiento en el estudio B9991002.

En cuanto a la eficacia, el porcentaje de respuestas objetivas globales (RG) confirmada en ambas cohortes fue del 58%. La expresión de PD-L1 pudo ser evaluada en las muestras tumorales de 52 pacientes. En aquellos pacientes con expresión de PD-L1 $\geq$ 1% (evaluado en linfocitos infiltrantes de tumor por el método Ventana SP263 en la muestra tumoral), el porcentaje de RG fue mayor que aquellos pacientes con baja expresión de PD-L1 (<1%).

Estudio B9991003 (Javelin Renal 101).

Estudio multicéntrico fase III, aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes con CCR con un componente de células claras avanzado no tratados previamente, con buen estado funcional (escala ECOG 0-1), y una adecuada función renal, cardíaca y hepática. Se incluyeron pacientes de todos los grupos pronósticos del IMDC. Fueron excluidos aquellos pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune o cualquier condición médica que requiriera un tratamiento inmunosupresor. Así, los

pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento con la combinación de avelumab 10 mg/kg i.v. cada 2 semanas con axitinib 5 mg v.o. cada 12 horas frente a sunitinib 50 mg cada 24 horas v.o. durante 4 semanas en ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamiento y 2 de descanso) hasta progresión o intolerancia. Se estratificó a los pacientes según el estado funcional ECOG (0 vs. 1) y la región geográfica (EE.UU. vs. Canadá y Europa Occidental vs. resto del mundo).

Se permitieron ajustes de dosis de axitinib y sunitinib en función de la tolerancia, no permitiéndose con avelumab. Sí se permitió retrasar dosis y/o suspender la dosis de uno de los fármacos del estudio por toxicidad persistente.

El objetivo principal original fue demostrar la superioridad de avelumab y axitinib sobre sunitinib en aumentar la SLP en todos los pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1. Posteriormente, y basado en los resultados del estudio B9991002, se realizó una enmienda del protocolo y se modificó este objetivo primario, estableciendo a partir de ese momento dos objetivos primarios simultáneos e independientes que fueron la SLP (determinado por revisión central ciega e independiente según los criterios RECIST versión 1.1) y SG, ambos en aquellos pacientes con alta expresión de PD-L1 ($PD-L1 \geq 1\%$ en linfocitos infiltrantes de tumor evaluado por el método Ventana SP263 en la muestra tumoral).

Objetivos secundarios claves fueron la SLP (determinado por revisión central ciega e independiente según los criterios RECIST versión 1.1), así como la SG, ambos en toda la población, independientemente de la expresión de PD-L1. estas hipótesis en la población completa estaban jerarquizadas, de forma que solo podían ser analizadas si previamente se habían demostrado las correspondientes hipótesis en la población PDL1+.

La SLP fue evaluada con un nivel alfa de 0.004 para detectar, con una potencia del 90%, una HR de 0.65. La SG se diseñó para evaluarse con un nivel alfa de 0.021 con una potencia del 90% para detectar una HR de 0.70, ambas para aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos. Se planificaron análisis intermedios para estas hipótesis, con el correspondiente ajuste de alfa. Se usó un procedimiento de control de acceso para controlar la tasa de error global tipo I para permitir pruebas adicionales de supervivencia libre de progresión y global en la población general, como hipótesis jerarquizadas.

Se incluyeron 886 pacientes y se randomizaron 1:1 a recibir avelumab más axitinib (442 pacientes) o sunitinib (444 pacientes), según el esquema descrito arriba. 560 de 886 pacientes (63.2%) tenían tumores PD-L1 positivos. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambas ramas de tratamiento, tanto en aquellos pacientes PD-L1 positivos como en la población global.

En el momento del primer análisis intermedio, el 56% de los pacientes de la rama de avelumab más axitinib y el 37.6% de la rama de sunitinib continuaban con el tratamiento del estudio.

Entre aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos, la SLP fue significativamente mayor en aquellos pacientes que recibieron avelumab y axitinib que en aquellos que recibieron sunitinib; la mediana de SLP fue de 13.8 meses con avelumab y axitinib frente a 7.2 meses con sunitinib (HR 0.61; IC95%, 0.47 a 0.79; $p < 0.001$). La mediana de seguimiento fue de 9.9 meses con avelumab más axitinib, y de 8.4 meses con sunitinib (figura 3). Con una mediana de seguimiento de 11.6 meses para los pacientes que recibieron tratamiento con avelumab y axitinib, y de 10.7 meses para los pacientes que

recibieron sunitinib, los resultados de SG fueron aun inmaduros al no haberse alcanzado los eventos necesarios para su cálculo.

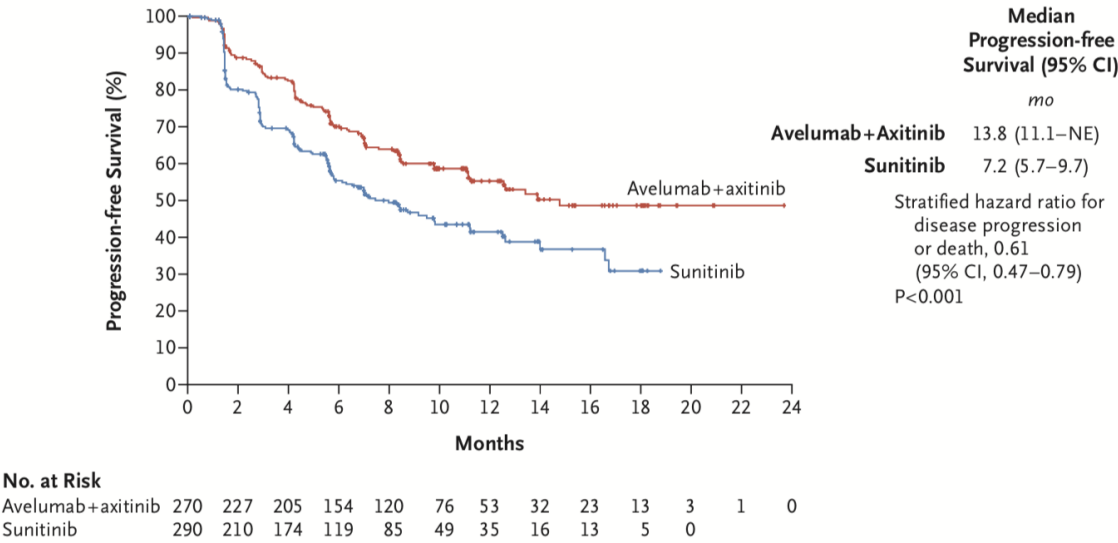


Figura 3. SLP en pacientes con tumores PD-L1 positivos

En la población global, la SLP fue asimismo significativamente mayor con la combinación de avelumab y axitinib que con sunitinib; la mediana de SLP fue de 13.8 meses con la combinación, frente a 8.4 meses con sunitinib. (HR 0.69; IC95%, 0.56 a 0.84; p<0.001). La mediana de seguimiento fue de 10.8 meses y 8.6 meses en ambos grupos respectivamente (figura 4). De nuevo, con una mediana de seguimiento de 12.0 meses para los pacientes que recibieron tratamiento con avelumab y axitinib, y de 11.5 meses para los pacientes que recibieron sunitinib, los resultados de SG fueron aún inmaduros al no haber alcanzado los eventos necesarios para su cálculo.

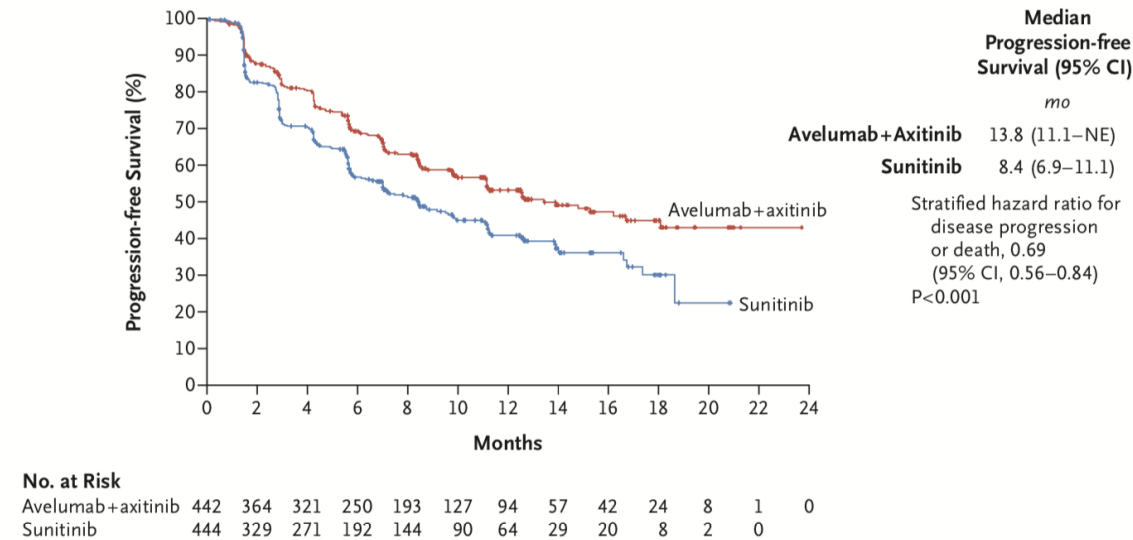


Figura 4. SLP en la población global de pacientes.

El porcentaje de RG confirmado en los pacientes con tumores PD-L1 positivos fue del 55.2% con la combinación de avelumab y axitinib, y del 25.5% con sunitinib. En la población general, el porcentaje de RG fue similar (51.4% con la combinación de avelumab y axitinib, y 25.7% con sunitinib).

En cuanto a la exposición al fármaco, la mediana de duración del tratamiento con avelumab fue de 8.6 meses, con axitinib fue de 9.0 meses, y de 7.3 meses con sunitinib. Entre los pacientes que recibieron axitinib en el brazo de la combinación, el 42.2% precisó, al menos, una reducción de dosis; un 10.8% de los pacientes escalaron dosis de axitinib a criterio del investigador. Entre los pacientes que recibieron sunitinib, el 42.6% precisó, al menos, una reducción de la dosis.

Un 99.5% de los pacientes tratados con avelumab más axitinib y un 99.3% de los pacientes tratados con sunitinib presentaron efectos adversos de cualquier grado. Efectos adversos de grado 3-4 ocurrieron en el 71.2% y en el 71.5% en los respectivos brazos. Un 7.6% de los pacientes tratados con la combinación y un 13.4% de los pacientes tratados con sunitinib tuvieron que discontinuar el tratamiento completo debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento. Se reportaron 3 (0.7%) y 1 (0.2%) muertes relacionadas con el tratamiento con avelumab más axitinib y con sunitinib, respectivamente. El perfil de efectos adversos de ambos tratamientos viene detallado en la figura 5.

Variable	Avelumab plus Axitinib (N = 434)		Sunitinib (N = 439)	
	All Grades	Grade ≥3 <i>number of patients (percent)</i>	All Grades	Grade ≥3
Patients with any events	432 (99.5)	309 (71.2)	436 (99.3)	314 (71.5)
Diarrhea	270 (62.2)	29 (6.7)	209 (47.6)	12 (2.7)
Hypertension	215 (49.5)	111 (25.6)	158 (36.0)	75 (17.1)
Fatigue	180 (41.5)	15 (3.5)	176 (40.1)	16 (3.6)
Nausea	148 (34.1)	6 (1.4)	172 (39.2)	7 (1.6)
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	145 (33.4)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
Dysphonia	133 (30.6)	2 (0.5)	14 (3.2)	0
Decreased appetite	114 (26.3)	9 (2.1)	126 (28.7)	4 (0.9)
Hypothyroidism	108 (24.9)	1 (0.2)	61 (13.9)	1 (0.2)
Stomatitis	102 (23.5)	8 (1.8)	103 (23.5)	4 (0.9)
Cough	100 (23.0)	1 (0.2)	83 (18.9)	0
Headache	89 (20.5)	1 (0.2)	71 (16.2)	1 (0.2)
Dyspnea	86 (19.8)	13 (3.0)	57 (13.0)	7 (1.6)
Arthralgia	85 (19.6)	4 (0.9)	50 (11.4)	2 (0.5)
Decreased weight	85 (19.6)	12 (2.8)	30 (6.8)	4 (0.9)
Vomiting	80 (18.4)	4 (0.9)	87 (19.8)	7 (1.6)
Back pain	77 (17.7)	2 (0.5)	65 (14.8)	8 (1.8)
Constipation	77 (17.7)	0	64 (14.6)	0
Increased alanine aminotransferase level	74 (17.1)	26 (6.0)	50 (11.4)	11 (2.5)
Chills	69 (15.9)	1 (0.2)	33 (7.5)	0
Asthenia	64 (14.7)	11 (2.5)	72 (16.4)	13 (3.0)
Increased aspartate aminotransferase level	63 (14.5)	17 (3.9)	52 (11.8)	9 (2.1)
Rash	62 (14.3)	2 (0.5)	49 (11.2)	2 (0.5)
Mucosal inflammation	61 (14.1)	5 (1.2)	61 (13.9)	5 (1.1)
Pruritus	61 (14.1)	0	22 (5.0)	0
Abdominal pain	59 (13.6)	5 (1.2)	43 (9.8)	8 (1.8)
Dysgeusia	57 (13.1)	0	142 (32.3)	0
Pyrexia	56 (12.9)	0	62 (14.1)	1 (0.2)
Infusion-related reaction	53 (12.2)	7 (1.6)	0	0
Pain in extremity	52 (12.0)	1 (0.2)	46 (10.5)	3 (0.7)
Dizziness	51 (11.8)	2 (0.5)	47 (10.7)	3 (0.7)
Oropharyngeal pain	44 (10.1)	0	27 (6.2)	0
Dry skin	43 (9.9)	0	44 (10.0)	0
Edema, peripheral	39 (9.0)	2 (0.5)	45 (10.3)	1 (0.2)
Epistaxis	37 (8.5)	0	49 (11.2)	0
Dyspepsia	35 (8.1)	0	83 (18.9)	0
Anemia	26 (6.0)	7 (1.6)	101 (23.0)	36 (8.2)
Thrombocytopenia	15 (3.5)	1 (0.2)	85 (19.4)	27 (6.2)
Decreased platelet count	8 (1.8)	0	63 (14.4)	22 (5.0)
Neutropenia	6 (1.4)	1 (0.2)	83 (18.9)	35 (8.0)
Decreased neutrophil count	1 (0.2)	0	45 (10.3)	25 (5.7)

Figura 5. Efectos adversos relacionados con el tratamiento que aparecen en > 10% de los pacientes en la población global.

Un 20.8% de los pacientes tratados con avelumab más axitinib y un 39.2% de los tratados con sunitinib recibieron una nueva línea de tratamiento sistémico a la progresión. El tratamiento más frecuente en la rama de avelumab más axitinib fue cabozantinib (9.5%); en la rama de sunitinib, los tratamientos más frecuentes fueron nivolumab (24.1%), cabozantinib (6.3%) y sunitinib (5.2%).

5.2.2. Evaluación de los resultados de calidad de vida

En el estudio B9991003 se planificó un análisis de calidad de vida que forma parte de los objetivos secundarios del estudio. Así, los resultados informados por los pacientes (PROs) fueron evaluados utilizando los cuestionarios validados del *National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* (FKSI-19) y el *EuroQol five dimensional questionnaire* (EQ-5D). Estos resultados aún no han sido comunicados.

5.2.3. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

Posteriormente a la publicación de los resultados del estudio B9991003, se ha publicado una revisión sistemática y metanálisis de los ensayos clínicos más relevantes realizados en CCR avanzado con tratamiento en primera línea con regímenes contemporáneos, incluyendo las nuevas combinaciones. En él se evaluaron 12 ensayos clínicos relevantes. De ellos, 12 habían comunicado resultados de PFS, 11 ensayos habían comunicado resultados de SG, 10 habían comunicado resultados de RG, y 9 habían comunicado resultados de toxicidad. El objetivo principal del análisis fue SLP. Los resultados de eficacia se midieron por la superficie bajo las curvas acumulativas (SUCRA, de las siglas en inglés de: *surface under the cumulative ranking curves*). En la población global incluida en todos los estudios, cabozantinib (SUCRA 84%), avelumab más axitinib (SUCRA 68%) y pembrolizumab más axitinib (SUCRA 82%) fueron superiores al resto de agentes para SLP. La combinación de pembrolizumab más axitinib parece ser superior a SG (SUCRA 95%).

5.3. Biomarcadores.

Actualmente no existe ningún biomarcador validado predictor de respuesta al tratamiento sistémico en el CCR avanzado.

PD-L1 es uno de los ligandos del receptor PD-1, expresado en la superficie de linfocitos T, B o MK activados en más del 50% de los pacientes con CCR. Aproximadamente, un 25% de los ccCCR tienen expresión de PD-L1. La expresión, tanto de PD-1 como PD-L1, se ha relacionado con un peor pronóstico en cáncer renal.

Uno de los objetivos secundarios del ensayo B9991003 fue analizar biomarcadores predictores de respuesta en el tejido tumoral. Inicialmente se analizó la SLP en función del nivel de expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$, evaluado en un laboratorio central mediante inmunohistoquímica evaluado por el método Ventana SP263), y observan que no hay diferencias significativas en SLP entre los pacientes con tumores PD-L1 positivos o negativos (mediana de SLP de 13.3 meses y 12.5 meses, respectivamente, $p=0.4734$). Esto sugiere que PD-L1 no es predictor de respuesta en estos pacientes y la indicación del fármaco no debe limitarse por el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor.

Paralelamente a ello, se observa que el número de linfocitos T CD8+ en el tumor, así como una firma genética de 26 genes relacionados con inmunidad podría ser asimismo predictor de una SLP mayor con la combinación de avelumab y axitinib, y de SLP menor con sunitinib. Estos hallazgos son retrospectivos y deben ser validados de manera prospectiva.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad.

El tratamiento con avelumab más axitinib está indicado en el tratamiento de primera línea del ccCCR avanzado, independientemente del grupo pronóstico del IMDC. Pendientes de los resultados maduros de SG, la combinación ha demostrado un beneficio significativo en SLP con respecto al tratamiento con sunitinib tanto en la población PD-L1 positiva como en la población global.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

5.5.1. Aprobaciones FDA y EMA.

Avelumab en combinación con axitinib en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado recibió la aprobación estándar por la FDA el 14 de mayo de 2019, basándose en los resultados de SLP del primer análisis intermedio del estudio B9991003.

La aprobación europea tuvo lugar el 31 de octubre de 2019 basándose en los mismos datos de SLP del primer análisis intermedio.

5.5.2. Guías de práctica clínica internacionales.

Las guías NCCN en su última versión (versión 2.2020), incluyen la combinación de avelumab y axitinib para el tratamiento de primera línea de ccCCR avanzado como régimen recomendado de todos los grupos pronósticos del IMDC (figura 6).

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
Favorable ^a	• Axitinib + pembrolizumab • Pazopanib • Sunitinib	• Ipilimumab + nivolumab • Cabozantinib (category 2B) • Axitinib + avelumab	• Active surveillance^b • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^c
Poor/ intermediate ^a	• Ipilimumab + nivolumab (category 1) • Axitinib + pembrolizumab (category 1) • Cabozantinib	• Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + avelumab	• Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^c • Temsirolimus^d

Figura 6. Recomendación de la guía NCCN para el tratamiento de primera línea de ccCCR.

La guía de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) se publicó en mayo de 2019 y aun no contempla el uso de la combinación de avelumab más axitinib para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado. Actualmente está en proceso de actualización.

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) publicadas en agosto de 2019 tampoco contemplan el uso de la combinación de avelumab más axitinib para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado.

5.5.3. Guías SEOM más recientes.

La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), recientemente publicada, recomienda la combinación de avelumab y axitinib como alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado de todos los grupos pronósticos con un grado de recomendación IB (hasta que se tengan resultados maduros de SG) (figura 7).

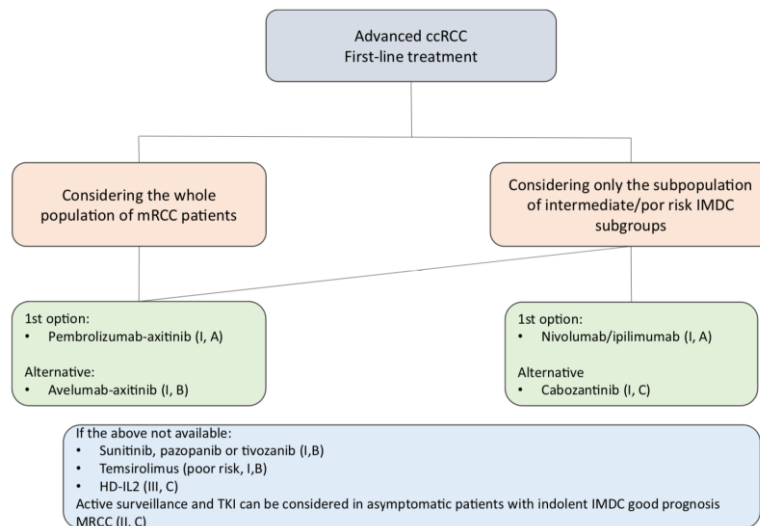


Figura 7. Recomendación de la guía SEOM para el tratamiento de primera línea de ccCCR.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

5.6.1. Coste-oportunidad general

La nueva indicación de avelumab más axitinib permitiría tratar a un grupo de pacientes con ccCCR avanzado en primera línea, obteniendo beneficio en términos de SLP tanto en los pacientes con tumores PD-L1 como en la población global, con una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 31%.

No administrar la combinación de avelumab más axitinib a estos pacientes aumentaría de forma significativa el riesgo de morbilidad y progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes, si lo comparamos con sunitinib en monoterapia (u otro inhibidor de tirosin-quinasa en monoterapia).

Sin embargo, aún no se dispone de datos maduros de SG de la combinación de avelumab y axitinib.

Actualmente hay otras dos combinaciones aprobadas para el tratamiento de primera línea del ccCCR avanzado que sí presentan beneficio en SG: la combinación de pembrolizumab y axitinib, que ha demostrado beneficio significativo en término de SG frente a sunitinib en todos los pacientes, y la combinación de nivolumab e ipilimumab, que ha demostrado beneficio en SG en aquellos pacientes de pronóstico intermedio y pobre de la IMDC.

5.6.2. Balance entre beneficio y toxicidad

La combinación de avelumab más axitinib en primera línea de tratamiento reduce significativamente en un 31% el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes con ccCCR avanzado con respecto a sunitinib. El perfil de tolerancia es aceptable, presentando efectos adversos de grado 3-4 en un porcentaje similar que con sunitinib, siendo éstos bien manejados con tratamiento de soporte. El grado de discontinuación del tratamiento con avelumab más axitinib debido a efectos adversos fue menor con la combinación (7.6%) que con sunitinib (13.4%). Se reportaron 3 (0.7%) y 1 (0.2%) muertes relacionadas con el tratamiento con avelumab más axitinib y con sunitinib, respectivamente.

Por tanto, el balance riesgo-beneficio en estos pacientes es favorable al tratamiento con la combinación de avelumab más axitinib.

5.6.3. Definición de subgrupos

En el ensayo clínico B9991003, avelumab más axitinib demostró un beneficio significativo de SLP en todos los pacientes de pronóstico intermedio y pobre del IMDC independientemente de la edad, sexo, estado funcional ECOG (0-1), nefrectomía previa, expresión basal de PD-L1, índice de masa corporal y estatus de fumador.

No hay datos sobre el uso de avelumab en combinación con axitinib en pacientes con histología solo de células no claras, dado que no fueron incluidos en el estudio.

5.7. Valoración desde una perspectiva social

5.7.1. Innovación

La eficacia de la combinación de avelumab más axitinib en pacientes con CCR avanzado de células claras como tratamiento de primera línea supone un avance importante en el tratamiento de la enfermedad, dado que aborda dos procesos íntimamente ligados al desarrollo y progresión de la enfermedad: por una parte, actuando sobre la modulación de la respuesta inmune y, por otra parte, actuando sobre el proceso angiogénico tumoral. Así, combinando la acción simultánea y sinérgica de estas dos estrategias terapéuticas, se obtiene un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión con respecto al tratamiento con antiangiogénicos en monoterapia.

5.7.2. Impacto en cuidadores y carga económica para el paciente y familia con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

No se ha evaluado el coste-eficacia de avelumab más axitinib en el tratamiento de primera línea en pacientes con CCR.

Aun no se dispone de los datos de calidad de vida con el tratamiento de avelumab y axitinib.

5.7.3. Impacto para el sistema sanitario, el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

La combinación de avelumab más axitinib en primera línea de tratamiento reduce en un 31% el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes con ccCCR avanzado. El porcentaje de efectos adversos de grado 3-4 es similar que con el tratamiento con sunitinib (71.2% vs. 71.5%). No disponemos de datos aun de calidad de vida que estimen la reducción de los síntomas relacionados con la enfermedad con avelumab más axitinib.

5.7.4. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio de esos pacientes.

En España, según los datos publicados por REDECAN, para el año 2019 se estima un total de 7331 casos nuevo de RCC. Aproximadamente, un 70% tendrá histología de célula clara. Un 25% de los pacientes tendrá enfermedad avanzada *de novo* y un 30% presentará una recidiva tras la cirugía radical, que en la mayoría de los casos será en forma de enfermedad metastásica. Por tanto, la población de pacientes candidatos a recibir un tratamiento de primera línea con avelumab más axitinib sería de unos 2800 pacientes. A este número habría que restar los pacientes que se excluyeron del estudio CA9993001: mal estado funcional (ECOG $\geq$ 2), metástasis activas del SNC (aproximadamente un 8% de los pacientes con CCR avanzado), enfermedad autoinmune o cualquier condición médica que requiriera un tratamiento inmunosupresor.

5.8. Aspectos en los que es más necesaria más información

Es imprescindible disponer de datos maduros de SG que confirmen la eficacia de la combinación de avelumab y axitinib en el tratamiento de primera línea de ccCCR avanzado, dado que este dato era inmaduro aún en el primer análisis intermedio del estudio al no haberse producido los eventos necesarios para su cálculo.

También se esperan los datos de calidad de vida que confirmen si la combinación de avelumab y axitinib reduce los síntomas secundarios a la enfermedad y proporciona una mejor calidad de vida relacionada con la salud que el tratamiento con sunitinib.

Además, sería interesante realizar un estudio de vida real que incluyera a pacientes tratados en la práctica clínica habitual y fuera complementario al estudio pivotal de registro, que incluiría poblaciones no incluidos en el estudio fase III (por ejemplo, metástasis cerebrales, KPS < 70%) y podría validar tanto factores pronósticos como predictores de respuesta al tratamiento con avelumab más axitinib en pacientes con CCR.

Por último, es necesaria la búsqueda de biomarcadores de respuesta validados de forma prospectiva que nos ayude a seleccionar aquellos pacientes que realmente se van a beneficiar del tratamiento con avelumab y axitinib.

6. CONCLUSIONES

Avelumab más axitinib prolonga la SLP con respecto a sunitinib en pacientes con ccCCR avanzado en primera línea de tratamiento.

En el estudio B9991003, la combinación de avelumab más axitinib ha demostrado ser superior a sunitinib al alcanzar un beneficio en 1 sus 2 objetivos primarios: SLP y SG en aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos.

- En relación a la SLP en los pacientes PD-L1 positivos, la mediana de SLP de la combinación fue de 13.8 meses frente a 7.2 meses con sunitinib (HR 0.61; IC95% 0.47 a 0.79; $p < 0.001$). Este beneficio en SLP se observó en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad, sexo, estado funcional ECOG (0-1), nefrectomía previa, índice de masa corporal, estatus de fumador y expresión basal de PD-L1.

En cuanto a los objetivos secundarios del estudio:

- En la población global, la mediana de SLP de la combinación fue de 13.8 meses frente a 8.4 meses con sunitinib (HR 0.69; IC95% 0.56 a 0.84; $p < 0.001$).
- El porcentaje de RG también fue superior con la combinación de avelumab frente a sunitinib (55.2% frente a 25.5%), independientemente de la expresión basal de PD-L1.

Los resultados de SG tanto de la población global como de los pacientes con tumores PD-L1 positivos aun son inmaduros y están pendiente de ser comunicados en un futuro.

El perfil de toxicidad de la combinación de avelumab más axitinib es ya conocido y el esperado con este tipo de tratamientos por separado, y los efectos adversos producidos son clínicamente manejables. Si bien la frecuencia de efectos adversos con ambos esquemas de tratamiento fue similar, el perfil de efectos adversos con la combinación de avelumab más axitinib es diferente a la reportada con sunitinib, y el grado de discontinuación del tratamiento con avelumab más axitinib debido a efectos secundarios fue menor (7.6%) que con sunitinib (13.4%).

Por tanto, la combinación de avelumab y axitinib está indicada en el tratamiento de primera línea de pacientes con ccCCR y ha recibido la aprobación por las agencias reguladoras FDA y EMA.

Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda seguimiento sistemático de los pacientes para evaluar eficacia y toxicidad:

- La toxicidad del tratamiento se debe evaluar en cada ciclo de tratamiento, realizando al paciente una entrevista y exploración física sistematizada para la detección de síntomas y signos, así como un perfil analítico completo para detectar alteraciones que orienten a toxicidades relacionadas con el tratamiento.
- La evaluación de la respuesta tumoral debe realizarse mediante tomografía computarizada (TC) que incluya todas las localizaciones metastásicas basales. Se recomienda hacer las evaluaciones cada 12 semanas o antes si hay sospecha clínica de progresión.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Hasta no disponer de resultados maduros de SG, y disponiendo actualmente de otras alternativas que aumentan significativamente la SG, SEOM no recomienda como tratamiento de elección (sí como alternativa) la aprobación de la combinación de avelumab (Bavencio®) en combinación con axitinib (Inlyta®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma renal de células claras avanzado.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93-105.
- SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; [Accessed November 9, 2018]. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
- REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [Último acceso el 19/01/19]. Accesible en: <http://redcan.org/es/index.cfm>
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones. [Último acceso el 19/01/2019]. Accesible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm>.
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245-257.
- DeVita VT Jr LT, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. (ed 10th). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
- 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.
- Pérez-Valderrama B, Arranz Arijá JA, Rodríguez Sánchez A, et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol* 2016; 27(4):706-11.
- 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.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116-27.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).Kidney Cancer. Version 2.2020 – August 5, 2019.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019 Feb 21. pii: mdz056. doi: 10.1093/annonc/mdz056. [Epub ahead of print].
- Albiges L, Powles T, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new

- backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;76(2):151-56.
- Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, et al. SEOM Clinical Guideline for treatment of kidney cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020 Jan 28; doi 10.1007/s12094-019-02285-7. [Epub ahead of print].
 - Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28:2340-66.
 - Ficha técnica Bavencio. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf
 - Ficha técnica Inlyta. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12777002/12777002_ft.pdf
 - Roland CL, Lynn KD, Toombs JE, et al. Cytokine level correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS One* 2009;4(11):e7669.
 - Motzer RJ, Penkov K, Haanen JBAG, et al. JAVELIN Renal 101: a randomized, phase 3 study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Ann Oncol* 2018;29(suppl_8):viii724.
 - Choueiri TK, Larkin J, Oya M, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):451-60.
 - Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103-15.
 - Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2019;2(6):708-15.
 - Choueiri TK, Albiges L, Haanen J, et al. Biomarker analyses from JAVELIN Renal 101: avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl; abstr101).
 - Choueiri TK, Motzer RJ, Campbell MT, et al. Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: outcomes for avelumab plus axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 7S; abstr544).

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educativos promovidos por Astellas Pharma, Pierre-Fabre, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Ipsen, Roche y Bayer. Ha participado como consultor para Astellas Pharma, Pierre-Fabre, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Ipsen, Roche, Bayer, Sanofi-Aventis, MSD Oncology y EUSA Pharma. Ha recibido patrocinio para la asistencia a reuniones científicas de Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Roche y Pfizer.