

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE AXITINIB EN COMBINACIÓN CON
PEMBROLIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES
AVANZADO**

1. RESUMEN

El carcinoma de células renales (CCR) es el 7º cáncer más común en hombres y el 9º en mujeres, y representa el 2-4% de todas las neoplasias en adultos (relación hombre /mujer: 2/1), con un pico de incidencia a los 65 años. Aproximadamente el 85% de los tumores renales son CCR, de los cuales aproximadamente el 70% presentan histología de célula clara. Otras variantes histológicas menos frecuentes incluyen los tumores papilares, cromófbos, de translocación y de conductos colectores.

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.

Los factores de riesgo más establecidos para CCR son el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión. Otros factores que están siendo estudiados como protectores o como etiológicos para CCR son la cafeína y el tricloroetileno, respectivamente. Además, el CCR parece ser más frecuente en pacientes con insuficiencia renal terminal o enfermedad renal quística adquirida, en pacientes en diálisis, que han recibido un trasplante renal o con síndrome de esclerosis tuberosa. Aproximadamente el 2%-3% de los CCR son hereditarios, siendo la alteración genética más común la enfermedad de von Hippel-Lindau.

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 65% 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, parcial o 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, 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 celular. 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 antidiana 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, tivozanib, 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, y se consideran 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 determinados factores clínicos y de laboratorio 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. Aproximadamente, el 75% de los pacientes con CCR avanzado tienen un riesgo intermedio o pobre, por lo que optimizar el tratamiento de estos pacientes se convierte en una necesidad de primera magnitud.

En el ámbito de la primera línea de tratamiento, la combinación de nivolumab e ipilimumab está aprobada en la UE para su uso en pacientes sin tratamiento previo con CCR avanzado de pronóstico intermedio o mal pronóstico según los criterios de IMDC. Más recientemente, en septiembre de 2019, la combinación de pembrolizumab y axitinib, que se describe en este informe, ha sido aprobada para su uso en primera línea en pacientes de todos los grupos de riesgo con CCR avanzado. En octubre de 2019 se ha aprobado además la combinación de avelumab y axitinib para su uso en primera línea en pacientes de todos los grupos de riesgo con CCR avanzado.

2. TÍTULO

Axitinib (Inlyta®) en combinación con pembrolizumab (Keytruda®) 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 DEL FÁRMACO

4.1.1 Nombre genérico: axitinib, pembrolizumab

4.1.2 Nombre comercial: Inlyta®, Keytruda®

4.1.3 Estructura química:

Axitinib es un inhibidor tirosinquinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib actúa inhibiendo la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

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

4.1.5 Laboratorio: MSD (Merck Sharp and Dohme de España)

4.1.6 Grupo terapéutico y código ATC:

Pembrolizumab: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales (L01XC18)

Axitinib: Inhibidores tirosin kinasa (L01XE17)

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

4.1.8 Tipo de dispensación: hospitalaria

4.1.9 Presentaciones

Pembrolizumab está disponible en viales de 100 mg como concentrado para solución para perfusión. Los viales son de 4 ml y cada ml contiene 25 mg de pembrolizumab

Axitinib está disponible en 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

Pembrolizumab es un anticuerpo que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T y actúa como un regulador negativo de su actividad. Sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, son expresados en células presentadoras de antígenos para modular la activación de la respuesta inmune. PD-L1 y PD-L2 también pueden ser expresados por células tumorales u otras células en el microambiente tumoral. Al bloquear la interacción de PD-1 con sus ligandos, pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales.

Axitinib es un inhibidor competitivo de ATP de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, 2 y 3). Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral y la progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado inhibir potentemente la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales mediada por VEGF.

4.2.2 Indicaciones clínicas aprobadas por las Agencias Reguladoras y fecha de aprobación

La combinación de axitinib y pembrolizumab ha sido aprobado para el tratamiento del carcinoma de células renales por diferentes agencias reguladoras:

FDA: El 19 de Abril de 2019, la FDA aprobó Pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado en primera línea.

EMA: El 4 de Septiembre de 2019, la EMA aprobó Pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado en primera línea.

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

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La dosis recomendada de **pembrolizumab** es de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. En la combinación con axitinib, la primera dosis de axitinib empieza el mismo día que pembrolizumab o al día siguiente.

Axitinib se administra por vía oral a la dosis de 5 mg cada 12 horas, pudiendo incrementarse la dosis a 7 mg o 10 mg cada 12 horas si es bien tolerado; se puede tomar antes o después de las comidas.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ej., un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

No precisan premedicación.

4.2.4 Farmacocinética

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa. El volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~6 l; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica. Se cataboliza mediante vías inespecíficas, y el metabolismo no contribuye a su eliminación. El aclaramiento de pembrolizumab es aproximadamente 23% menor (media geométrica, 195 ml/día [CV%: 40%]) después de alcanzar el cambio máximo en el estado estacionario comparado con la primera dosis (252 ml/día [CV%: 37%]); esta disminución en el aclaramiento con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor de la media geométrica (CV%) para la semivida terminal es de 22 días (32%) en el estado estacionario.

Axitinib tiene una biodisponibilidad absoluta del 58% tras su administración oral, con una semivida entre 2.5 y 6.1 horas. La unión a proteínas plasmáticas humanas es superior al 99%. La media del aclaramiento oral y volumen aparente de distribución es de 38 l/h y 160 l respectivamente. Se metaboliza en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1. Se elimina por heces (30-60%) y orina (23%).

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 axitinib y pembrolizumab en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado (pronóstico bueno, intermedio y pobre), se categoriza dentro del grupo 2a (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia global y rama de tratamiento estándar superior a 24 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.53 aunque la mediana de SG de no se ha alcanzado en los 2 grupos y no se ha llegado al seguimiento mínimo de 5 años aún, con lo que actualmente no podemos asignar una categoría en MCBS.

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 clínicos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

KEYNOTE-035/ A4061079

En este estudio fase 1b abierto se incluyeron pacientes con CCR avanzado predominantemente del subtipo de células claras con el tumor primario resecado y sin terapias sistémicas previas para CCR. Los pacientes elegibles recibieron axitinib más pembrolizumab en una fase de búsqueda de dosis para determinar la dosis máxima tolerada, y se incluyeron pacientes adicionales en una fase de expansión de dosis para establecer la seguridad y determinar la eficacia preliminar. Axitinib se administró a una dosis de 5 mg orales dos veces al día con pembrolizumab 2 mg/kg intravenoso cada 3 semanas. La variable principal fue la toxicidad limitante de dosis determinada por el investigador durante los dos primeros ciclos (6 semanas) para estimar la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada para fase 2.

Entre el 23 de septiembre de 2014 y el 25 de Marzo de 2015 se incluyeron 11 pacientes en la fase de búsqueda de dosis y entre el 3 de junio de 2015 y el 13 de octubre de 2015, se incluyeron 41 pacientes en la fase de expansión de dosis. No se observaron toxicidades inesperadas y se informaron tres toxicidades limitantes de dosis en los 11 pacientes tratados durante el periodo de 6 semanas de observación: un paciente tuvo un ataque isquémico transitorio y dos pacientes solo pudieron completar menos del 75% de la dosis planificada de axitinib debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento. En la fecha de corte de datos (31 de marzo de 2017), 25 (48%) de los pacientes estaban recibiendo todavía el tratamiento del estudio. Eventos adversos de grado 3 o peores ocurrieron en 34 (65%) de los pacientes, siendo los más comunes hipertensión (n=12 [23%]), diarrea (n=5 [10%]), fatiga (n=5 [10%]), y aumento de la concentración de alanina aminotransferasa (n=4 [8%]).

Estudio KEYNOTE-427

El KEYNOTE-427 es un estudio fase 2, no aleatorizado, abierto, con 2 cohortes, multicéntrico y global para evaluar la eficacia y la seguridad de pembrolizumab en monoterapia como primera línea de tratamiento de CCR avanzado/metastásico de células claras (cohorte A) y de células no claras (cohorte B) en adultos. Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad medible por RECIST 1.1.

Los participantes elegibles en la Cohorte A (n=110) se trataron con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas durante 35 ciclos o hasta progresión de la enfermedad documentada, efectos adversos inaceptables, o hasta que se cumplieran cualquiera de los otros criterios de discontinuación establecidos en el protocolo. La variable principal es la tasa de respuesta objetiva (TRO) por RECIST 1.1 mediante RCIE. Entre las variables secundarias se incluyen la duración de respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y la supervivencia libre de progresión (SLP) por RECIST 1.1 mediante RCIE, y la supervivencia global (SG). El tamaño muestral estimado es de aproximadamente 105 sujetos en la cohorte A. Los análisis de eficacia se basaron en la población tratada, que consistió en 110 participantes asignados en la Cohorte A que recibieron al menos 1 dosis de tratamiento del estudio. La población de análisis para la duración de respuesta consistió en los participantes respondedores. Se confirmó una TRO de 36,4% por RCIE; 3 participantes tuvieron una respuesta completa (2,7%) y 37 tuvieron una respuesta parcial (33,6%). En general, la TRO fue consistente en todos los subgrupos demográficos y otros subgrupos predeterminados, con la excepción de los análisis por género y estado de PD-L1. La TRO es más baja en mujeres (16,7%) en comparación con los hombres (41,9%); sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra impide un análisis significativo. La TRO fue mayor para los participantes con CPS ≥ 1 (44,2%) en comparación con CPS < 1 (29,3%) con superposición de IC del 95%. A partir de la fecha de corte de los datos, no se alcanzó la mediana de DR; el 63,6% (18 de los 40 respondedores) de los participantes tuvieron una duración de respuesta prolongada de ≥ 12 meses. El control de la enfermedad se logró en un 57,3% (63 de 110) de los participantes. La mediana de SLP para los participantes fue de 7,1 meses; la tasa de SLP a los 12 meses fue del 37,6%. De igual manera, no se alcanzó la mediana de SG y la tasa de SG a los 12 meses fue del 88,2%.

Estudio A4061051

El estudio A4064051 fue un estudio fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico patrocinado por Pfizer para evaluar la eficacia y la seguridad de axitinib frente a sorafenib como tratamiento en primera línea para CCR metastásico. Los pacientes se empezaron a reclutar a partir del 15 de junio de 2010 y se estratificaron según el estado ECOG (0 versus 1), posteriormente se asignaron aleatoriamente en una proporción 2:1 a axitinib (5 mg dos veces al día; n=192) o sorafenib (400 mg dos veces al día; n=96). La variable principal fue la SLP por

RECIST 1.0 mediante evaluación radiológica central. En la primera parte de este estudio en pacientes sin tratamiento previo con CCR metastásico, el estudio no logró su objetivo principal, aunque se observó una reducción del 23,3% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (HR = 0,767; IC del 95% [0,559 - 1,053]; valor de p = 0,0377) para axitinib frente a sorafenib. La probabilidad de supervivencia estimada a los 12 meses fue de 72,0% (IC 95% [65,0%-77,9%]) para axitinib y 73,5% (IC 95% [63,4%-81,2%]) para sorafenib. El HR observado fue de 1,136 (IC 95% [0,765 - 1,687]). La TRO fue superior para axitinib en comparación con sorafenib (ORR de 32,3% y 14,6%, respectivamente).

Estudio KEYNOTE-426

El estudio KEYNOTE-426 es un estudio, aleatorizado, multicéntrico y abierto que evalúa la eficacia de pembrolizumab en combinación con axitinib frente a sunitinib en monoterapia como tratamiento en primera línea del CCR metastásico o localmente avanzado.

El estudio incluyó pacientes con CCR con componente de células claras, sin importar el estado de expresión de PD-L1 en el tumor ni las categorías de grupos de riesgo del *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune o una condición médica que requiriese inmunosupresión. La aleatorización se estratificó por categorías de riesgo (pronóstico favorable versus intermedio versus mal pronóstico) y región geográfica (Norteamérica versus Europa Occidental versus “Resto del mundo”). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento (**Figura 1**):

- Pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas en combinación con axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día. Los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados con el tratamiento superiores a grado 2 y con presión arterial bien controlada $\leq 150/90$ mm Hg, se les permitió el incremento de dosis a 7 mg dos veces al día. El mismo criterio se siguió para el incremento de dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día. Axitinib podría interrumpirse o reducirse a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg para controlar la toxicidad.
- Sunitinib 50 mg por vía oral, una vez al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas sin tratamiento.

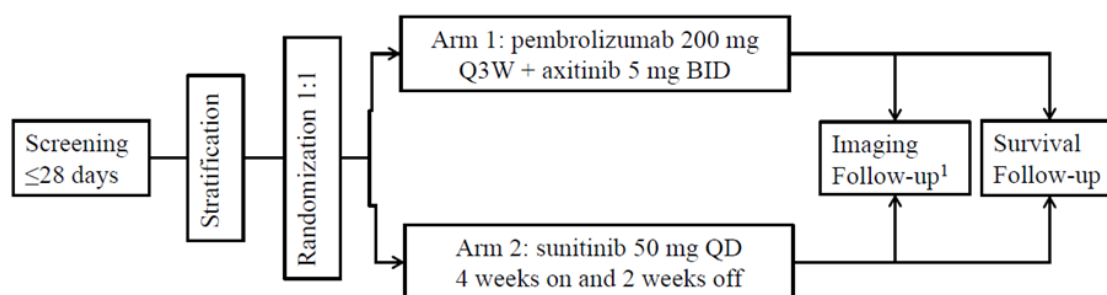


Figura 1

El tratamiento con pembrolizumab y axitinib continuó hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 según lo verificado por revisión central independiente y enmascarada (RCIE) o confirmada por el investigador, toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 24 meses para pembrolizumab. Se permitió la administración de pembrolizumab y axitinib más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y si el investigador consideraba que obtenía beneficio clínico.

Los objetivos principales del estudio fueron:

- Supervivencia libre de progresión (SLP) por RECIST 1.1 según lo evaluado por revisión central independiente y enmascarada (RCIE) en participantes tratados con pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib.
- Supervivencia global (SG) en participantes tratados con pembrolizumab + axitinib en comparación con sunitinib.

Para la variable de SLP, basado en un número objetivo de 487 eventos de SLP y un análisis intermedio de aproximadamente el 75% del número objetivo de eventos, el estudio tenía ~99% de potencia para detectar un HR de 0,60 (pembrolizumab + axitinib versus sunitinib) con un valor de alfa unilateral del 0,2%. El número objetivo de eventos de SLP para el análisis intermedio y final se estimaba que ocurriera a los meses 22 y 31 respectivamente. El análisis intermedio 1 (AI1) se planificó para cuando se hubieran producido 305 eventos de SLP y todos los participantes se hubieran seguido durante al menos 7 meses tras la aleatorización. Para la variable de SG, basado en el número objetivo de 404 eventos finales de SG y 2 análisis intermedios (con aproximadamente 48% de eventos de SG finales al AI1 y 74% de los eventos finales de SG al IA2). El estudio tenía una potencia del 80% para detectar un HR de 0,75 con un nivel de alfa unilateral de 2,3%. Se prevé que el número objetivo de eventos de SG ocurriera a los 43 meses después del inicio del estudio. El número objetivo de eventos de SG para el primer y el segundo análisis intermedio se estimó que ocurriera a los 22 y 31 meses respectivamente.

Se seleccionaron un total de 1062 pacientes, de los cuales 861 pacientes fueron aleatorizados en 124 centros de 16 países del 24 de octubre de 2016 hasta el 24 de enero de 2018. El corte de datos para el IA1 ocurrió el 24 de agosto de 2018, y se proporcionaron datos actualizados de eficacia con fecha de 2 de enero de 2019 por petición de la EMA durante la revisión de la solicitud de comercialización. Se asignaron un total de 432 pacientes al grupo de pembrolizumab-axitinib y 429 pacientes al grupo de sunitinib. Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 26 a 90); 38% de 65 años o más; 73% hombres; 79% blancos y 16% asiáticos; 80% con un *Karnofsky Performance Score* (KPS) de 90-100 y un 20% con un KPS de 70-80; la distribución de pacientes según categorías de riesgo IMDC fue 31% pronóstico favorable, 56% pronóstico intermedio y 13% mal pronóstico; aproximadamente

el 82% en cada grupo tenían nefrectomía previa. La duración media del tratamiento fue de 10,4 meses (rango de 0,03 a 21,2) en el grupo de pembrolizumab-axitinib y 7,8 meses (rango 0,07 a 20,5) en el grupo de sunitinib. En la población tratada, el 59% de los pacientes en el grupo pembrolizumab-axitinib y 43,1% en el grupo de sunitinib seguían recibiendo el tratamiento. La causa más común de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

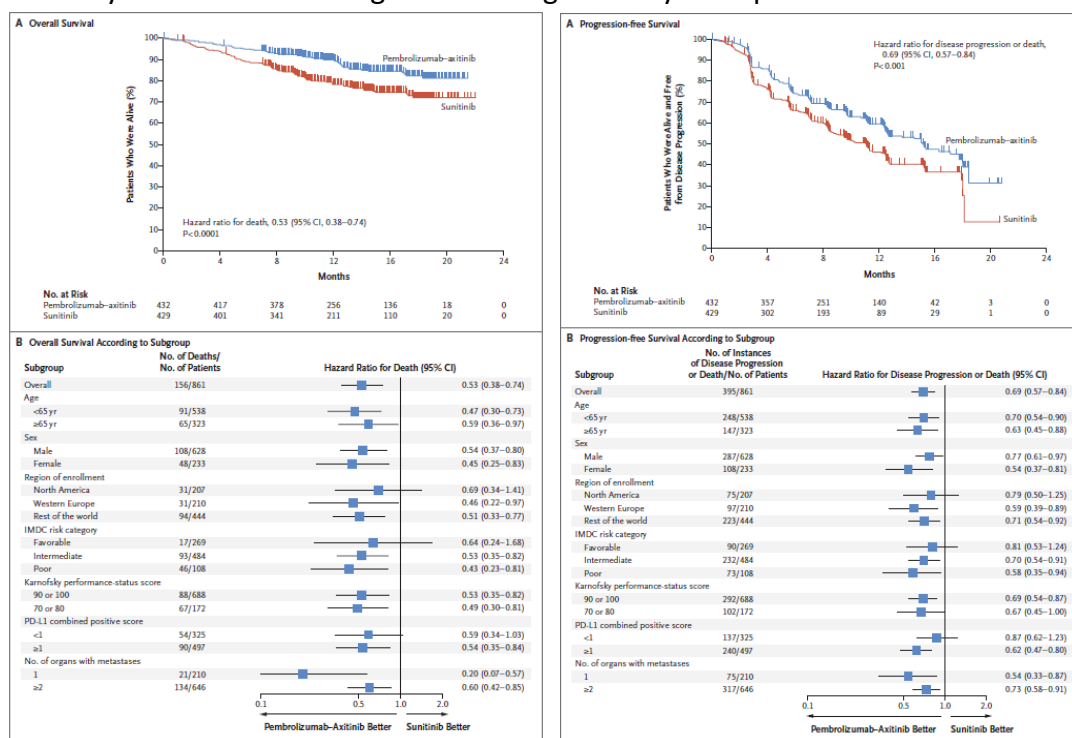
En el primer análisis intermedio planificado, con un seguimiento de 13.2 meses en el brazo exploratorio y de 12 meses en el de sunitinib, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Supervivencia global

La probabilidad de supervivencia a 12 meses fue de 89,9% (95% CI, 86,4-92,4) en el grupo de pembrolizumab-axitinib y 78,3% (95% IC [intervalo de confianza], 73,8-82,1) en el grupo de sunitinib. La estimación para los 18 meses fue de 82,3% (95% IC, 77,2- 86,3) y 72,1% (95% IC, 66,3 -77,0) (**Figura 2**). La mediana de supervivencia no se alcanzó en ninguno de los grupos. El riesgo de muerte fue un 47% menor en el grupo de pembrolizumab-axitinib que en el grupo de sunitinib (HR para muerte 0,53; 95% IC, 0,38-0,74; $P<0,0001$).

- Supervivencia libre de progresión

La mediana de SLP fue de 15,1 meses (95% IC, 12,6-17,7) en el grupo de pembrolizumab-axitinib y de 11,1 meses (95% IC, 8,7-12,5) en el grupo de sunitinib (**Figura 3**). El HR para progresión de la enfermedad o muerte fue de 0,69 (95% IC, 0,57- 0,84; $P<0,001$). El beneficio de pembrolizumab y axitinib con respecto a la SG y a la SLP se observaron en todos los subgrupos examinados, incluyendo todas las categorías de riesgo IMDC y de expresión PD-L1



Figuras 2 y 3: SG y SLP

En cuanto a las variables secundarias:

- *Tasa de respuesta objetiva*

La TRO fue de 59,3% (95% IC, 54,5-63,9) en el grupo de pembrolizumab-axitinib y de 35,7% (95% IC, 31,1-40,4) en el grupo de sunitinib ($P<0,001$); 5,8% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab-axitinib y 1,9% en el grupo de sunitinib tuvieron una respuesta completa

- *Duración de respuesta*

La mediana de duración de respuesta no se alcanzó en el grupo de pembrolizumab-axitinib (rango, 1,4+ a 1,8+ meses), y la mediana de duración de respuesta fue de 15,2 meses (rango, 1,1+ a 15,4+) en el grupo de sunitinib (con respuestas en marcha en el momento del corte de los datos). El porcentaje estimado de pacientes con una respuesta mantenida a un año fue de 70,6% en el grupo de pembrolizumab-axitinib y de 61,6% en el grupo de sunitinib.

Toxicidad

En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (54%), hipertensión (45%), fatiga (38%), hipotiroidismo (35%), disminución del apetito (30%), síndrome de eritrodiesia palmar-plantar (28%), incremento en ALT (27%), incremento en AST (26%), disfonía (25%), tos (21%), y estreñimiento (21%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 76% para la terapia de combinación de pembrolizumab y 71% para sunitinib.

Table 3. Treatment-Related Adverse Events Occurring in 15% or More of Treated Patients in Either Group.*

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=547)		Sunitinib (N=535)	
	Any Grade†	Grade 3 or 4	Any Grade‡	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)			
All events	509 (93)	250 (46)	521 (97)	335 (63)
Fatigue	202 (37)	23 (4)	264 (49)	49 (9)
Pruritus	154 (28)	3 (<1)	49 (9)	0
Diarrhea	145 (27)	21 (4)	278 (52)	28 (5)
Rash	118 (22)	8 (1)	67 (13)	0
Nausea	109 (20)	8 (1)	202 (38)	6 (1)
Increased lipase level	90 (16)	56 (10)	58 (11)	35 (7)
Hypothyroidism	85 (16)	2 (<1)	134 (25)	1 (<1)
Decreased appetite	75 (14)	7 (1)	133 (25)	5 (<1)
Asthenia	72 (13)	8 (1)	91 (17)	12 (2)
Vomiting	59 (11)	4 (<1)	110 (21)	10 (2)
Anemia	34 (6)	2 (<1)	83 (16)	24 (4)
Dysgeusia	31 (6)	0	179 (33)	1 (<1)
Stomatitis	23 (4)	0	149 (28)	14 (3)
Dyspepsia	15 (3)	0	96 (18)	0
Mucosal inflammation	13 (2)	0	152 (28)	14 (3)
Hypertension	12 (2)	4 (<1)	216 (40)	85 (16)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	5 (<1)	0	231 (43)	49 (9)
Thrombocytopenia	2 (<1)	0	95 (18)	25 (5)

No hubo diferencias clínicamente significativas desde el inicio a la semana 30 en la puntuación de **CdV** del cuestionario EORTC QLQ-C30 para los participantes en ninguno de los grupos de tratamiento. Se observó un mayor empeoramiento en la escala sintomática para diarrea en el grupo de pembrolizumab + axitinib en comparación con el grupo de sunitinib.

Tratamientos posteriores

Un menor porcentaje de participantes en el grupo de pembrolizumab + axitinib en comparación con el grupo de sunitinib recibió tratamientos posteriores para CCR. El tipo más común de terapia posterior administrada en el grupo de pembrolizumab + axitinib fue un inhibidor VEGF/VEGFR (principalmente cabozantinib, sunitinib, axitinib o pazopanib), con una frecuencia similar al grupo de sunitinib. Un mayor porcentaje de participantes en el grupo de sunitinib recibieron un inhibidor *checkpoint* PD-1 o PD-L1 (más comúnmente nivolumab) como terapia posterior en comparación con el grupo pembrolizumab + axitinib.

Por petición del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), se proporcionaron datos de eficacia del KEYNOTE-426 actualizados, usando como fecha de corte de los datos el 2 de enero de 2019. La mediana de duración del seguimiento (en la población ITT) fue de 17,4 meses (0,1-25,6) en el brazo de pembrolizumab + axitinib, y 15,7 meses (0,4-26,3) en el brazo de sunitinib.

En el análisis actualizado de SG, el HR en la población total fue de 0,59 (0,45-0,78) con un 19,4% de eventos en el brazo de la combinación y un 28,4% en el brazo de sunitinib (**figura 4**). La SG a los 12 meses fue de 89,5% (95% IC 86,2-92,1) con la combinación y 78,8% (95% IC 74,7-82,4) con sunitinib. A los 18 meses, la SG fue de 81,0% (95% IC 76,7-84,6) con la combinación y de 70,7% (95% IC 65,8-75,1) con sunitinib. Para la categoría de riesgo IMDC, el HR de la SG fue de 0,94 (95% IC 0,43-2,07) para el grupo de pronóstico favorable, de 0,52 (95% IC 0,36-0,75) para el grupo de pronóstico intermedio, y de 0,50 (95% IC, 0,29-0,87) para el grupo de mal pronóstico.

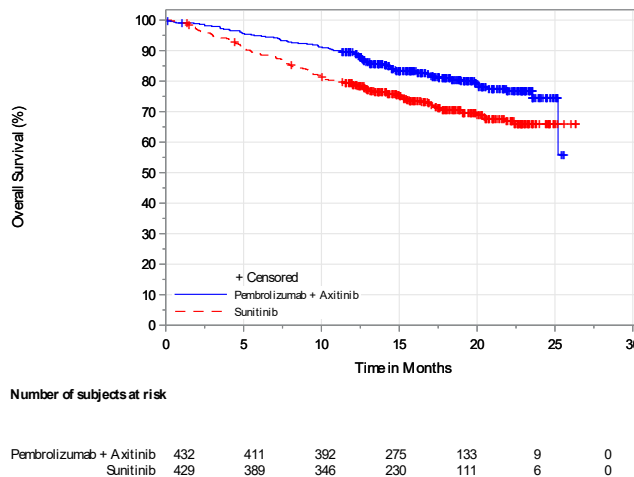


Figura 4

Se realizó también análisis en pacientes con CCR con características sarcomatoides. Debido al pequeño tamaño de muestra en ambos grupos de tratamiento y al limitado número de eventos en el momento del corte de datos, no se puede realizar un análisis significativo de la SG y de la SLP en los participantes con características sarcomatoides. Sin embargo, los resultados parecen ser consistentes con la población ITT.

5.2.2 Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

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 y axitinib parece ser superior a SG (SUCRA 95%).

5.3 Biomarcadores

Actualmente no existe un biomarcador predictor de respuesta validado en CCR avanzado. PD-L1 es una proteína expresada por el tumor y por las células inmunitarias que se une al receptor PD-1 del linfocito para inactivarlo. Puede ser detectado a través de técnicas de inmunohistoquímica sencillas. La expresión de PD-L1 puede ser medida en las células tumorales, en las inmunes o en ambas. En el ensayo KEYNOTE-426 se reclutaron pacientes con todos los niveles de expresión PD-L1. La evaluación de la influencia de este biomarcador se analizó mediante un análisis de subgrupos por expresión de PD-L1 según CPS en el que se observó un importante beneficio en la SG frente a sunitinib en los dos grupos estudiados, $CPS \geq 1$ (HR: 0,54) y $CPS < 1$ (HR: 0,59). Por lo tanto, se puede concluir que el tratamiento con pembrolizumab ofrece beneficio en SG frente al tratamiento actual en todos los subgrupos por nivel de expresión de PD-L1.

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

La combinación de Pembrolizumab + axitinib debe contemplarse como un tratamiento de elección en primera línea para todos los grupos de riesgo según la clasificación IMDC. Aunque el estudio no permite extraer conclusiones específicas sobre subgrupos, el tratamiento de combinación con Pembrolizumab + axitinib podría ser utilizado también en primera línea en los

pacientes de pronóstico favorable y con nivel de evidencia 1 en los pacientes de pronóstico intermedio o malo.

5.5 Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales

5.5.1 Aprobaciones FDA y EMA

El pasado 22 de abril de 2019, la combinación de axitinib+pembrolizumab recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento en primera línea del carcinoma de células renales avanzado en base a los resultados del estudio KEYNOTE-426. El 16 de septiembre de 2019 dicha combinación recibió opinión positiva del CHMP y aprobación por la EMA el 1 de octubre de 2019 en la misma indicación que en Estados Unidos. En la última actualización de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), se recoge la combinación de Pembrolizumab + axitinib como tratamiento de elección en primera línea para todos los grupos de riesgo según la clasificación IMDC. El tratamiento con Pembrolizumab + axitinib es la única inmunoterapia recomendada en primera línea en los pacientes de pronóstico favorable y con nivel de evidencia 1 en los pacientes de pronóstico intermedio o malo

5.5.2 Guías de práctica clínica internacionales

En la última actualización de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), se recoge la combinación de Pembrolizumab + axitinib como tratamiento de elección en primera línea para todos los grupos de riesgo según la clasificación IMDC. El tratamiento con Pembrolizumab + axitinib es la única inmunoterapia recomendada en primera línea en los pacientes de pronóstico favorable y con nivel de evidencia 1 en los pacientes de pronóstico intermedio o malo.

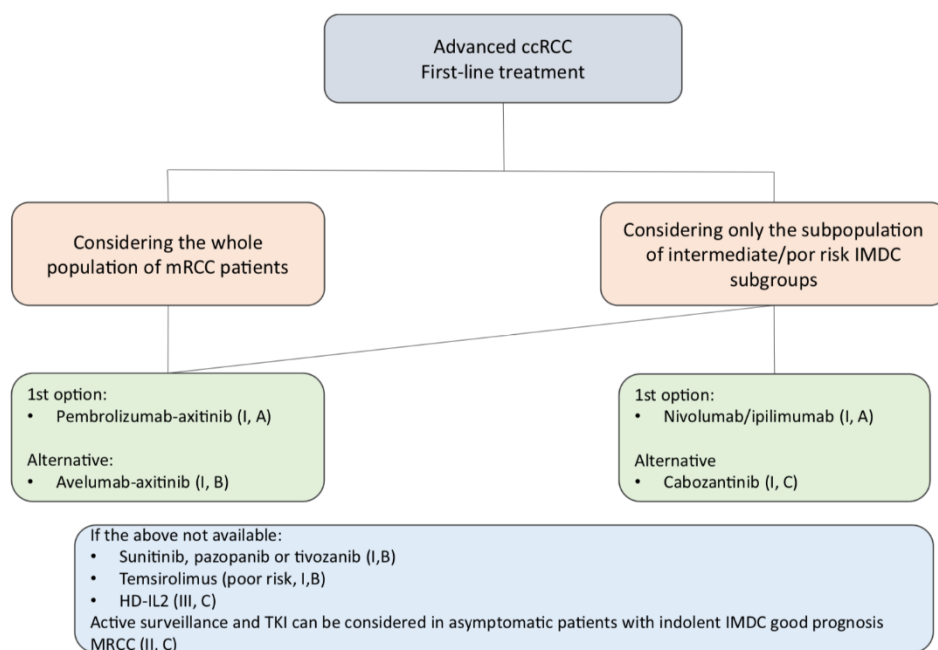
En las recientemente publicadas guías de la EAU (Asociación Europea de Urología) la combinación de axitinib + pembrolizumab se recomienda su uso en primera línea en cualquiera de los 3 grupos de riesgo con categoría 1b (**Figura 5**).

	Standard of care	Alternative in patients who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/axitinib [1b]	Sunitinib ^a [1b] Pazopanib ^a [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/axitinib [1b] Ipilimumab/nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib ^a [1b] Pazopanib ^a [1b]

Figura 5

5.5.3 Guías SEOM más recientes

Las guías SEOM de cáncer renal 2019 recientemente publicadas posicionan la combinación de axitinib y pembrolizumab con categoría I y nivel de recomendación A en cualquiera de los 3 grupos de riesgo del IMDC



5.6 Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

5.6.1 Coste-oportunidad general

La nueva indicación axitinib/pembrolizumab permitirá tratar a todos los subgrupos de pacientes con ccCCR en primera línea, obteniendo beneficio en la supervivencia global (reducción del riesgo de muerte del 47%) así como la conservación de la calidad de vida respecto al tratamiento convencional.

Hasta recientemente y durante más de 10 años, el tratamiento de elección en primera línea del CCR ha sido un inhibidor de tirosin kinasa (TKi). Sin embargo, si bien aumentan considerablemente la SLP obtenida con las inmunoterapias clásicas, estos fármacos no han sido capaces de demostrar un beneficio adicional en supervivencia global. Frente a estos fármacos, en concreto frente a sunitinib, el tratamiento combinado de pembrolizumab + axitinib supone ventajas en términos de eficacia tanto clínica como estadísticamente significativas. El tratamiento con pembrolizumab + axitinib supondría para estos pacientes una mayor probabilidad de responder al tratamiento: la TRO aumentaría en un 66% frente a sunitinib, las respuestas completas se triplicarían y la proporción de pacientes refractarios al tratamiento se reduciría en un 35% respecto al TKi.

No obstante, el mayor coste de oportunidad radica en los resultados de supervivencia: el tratamiento con pembrolizumab + axitinib supondría una reducción casi a la mitad del riesgo instantáneo de muerte respecto a sunitinib (HR: 0,53 IC95%0,38-0,54) así como una reducción del riesgo de progresión (HR=0,69; IC95% 0,57-0,84).

5.6.2 Balance entre beneficio y toxicidad

La administración de axitinib y pembrolizumab en primera línea de tratamiento de los pacientes con ccCCR (todos los subgrupos de riesgo) reduce un 43% el riesgo de muerte. Los efectos adversos grado 3 o superior atribuidos al tratamiento se presentaron en el 62% de los pacientes, una incidencia similar a la del brazo control, sunitinib, que fue del 58%. Un 1% de los pacientes en la rama de estudio fallecieron como consecuencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento, frente a un 1.6% en el brazo control.

5.6.3 Definición de subgrupos

El estudio fase 3 KeyNote-426 demostró un beneficio en la supervivencia global en todos los subgrupos. Aunque en el análisis de subgrupos hay un beneficio sin significación estadística en el grupo de riesgo favorable, el estudio no está diseñado para extraer conclusiones sobre subgrupos específicos. EL beneficio fue independiente de edad, sexo, nefrectomía previa, expresión de PD-L1 o número de órganos afectados, observándose también en los 105 pacientes que presentaban componente sarcomatoide.

Por tanto, la combinación de axitinib y pembrolizumab debe considerarse de forma global en todos los pacientes con ccCCR avanzado en primera línea.

5.7 Valoración desde una perspectiva social

5.7.1 Innovación

El tratamiento de cáncer renal se ha abordado históricamente actuando a nivel de uno de dos procesos íntimamente ligados al desarrollo y la progresión de la enfermedad; en un principio a través de la modulación de la respuesta inmune y posteriormente actuando sobre el proceso angiogénico.

El tratamiento con Pembrolizumab + axitinib combina por primera vez la acción simultánea y sinérgica de estas dos estrategias terapéuticas obteniendo mejoras en la supervivencia de los pacientes no observados con los tratamientos convencionales.

5.7.2 Impacto para el sistema sanitario; uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte

La combinación de axitinib y pembrolizumab en primera línea de tratamiento reduce en un 47% el riesgo de muerte en pacientes con ccCCR. El porcentaje de efectos adversos de grado 3-4 es prácticamente el mismo que con el tratamiento con sunitinib. Axitinib y pembrolizumab reduce los síntomas relacionados con la enfermedad, lo cual supondrá un descenso en el tratamiento de fármacos de soporte y consultas en centros de salud o en centros de especialidades.

5.7.3 Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio de estos 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 pembrolizumab más axitinib sería de unos 2800 pacientes. A este número habría que restar los pacientes que se excluyeron del estudio por mal estado funcional (PS ECOG 2), metástasis activas del SNC, enfermedad autoinmune o cualquier condición médica que requiriera un tratamiento inmunosupresor.

5.7.4 Aspectos en los que es necesaria más información

Uno de los aspectos a mejorar en el uso de este tipo de tratamientos es la presencia de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar subgrupos de pacientes con mayor beneficio de la combinación frente a aquellos que no se benefician de la misma.

Sería interesante la realización de un estudio de vida real que 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.

6. CONCLUSIONES

Axitinib y pembrolizumab es más eficaz que sunitinib en pacientes con ccCCR avanzado.

En el estudio KeyNote-426, la combinación de axitinib más pembrolizumab ha demostrado ser superior a sunitinib, al alcanzar un beneficio sus 2 objetivos primarios: SG y SLP.

El porcentaje estimado de pacientes vivos a los 12 meses fue de 89,9% (95% CI, 86,4-92,4) en el grupo de pembrolizumab-axitinib y 78,3% (95% IC [intervalo de confianza], 73,8-82,1) en el grupo de sunitinib. La estimación para los 18 meses fue de 82,3% (95% IC, 77,2- 86,3) y 72,1% (95% IC, 66,3 -77,0). La mediana de supervivencia no se alcanzó en ninguno de los grupos. El riesgo de muerte fue un 47% menor en el grupo de pembrolizumab-axitinib que en el grupo de sunitinib (HR para muerte 0,53; 95% IC, 0,38-0,74; $P<0,0001$)

La mediana de SLP fue de 15,1 meses (95% IC, 12,6-17,7) en el grupo de pembrolizumab-axitinib y de 11,1 meses (95% IC, 8,7-12,5) en el grupo de sunitinib. El HR para progresión de la enfermedad o muerte fue de 0,69 (95% IC, 0,57- 0,84; $P<0,001$).

El perfil de toxicidad de la combinación de axitinib + pembrolizumab es clínicamente manejable y no deteriora la calidad de vida de los pacientes. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 76% para la terapia de combinación de pembrolizumab y 71% para sunitinib, siendo la incidencia de dichos efectos adversos atribuible a los tratamientos del 62.9% frente al 58.1%, es decir, no hay una diferencia significativa en cuanto a efectos adversos severos.

En cuanto a la calidad de vida, no hubo diferencias clínicamente significativas desde el inicio a la semana 30 en la puntuación de CdV del cuestionario EORTC QLQ-C30 para los participantes en ninguno de los grupos de tratamiento. Se observó un mayor empeoramiento en la escala sintomática para diarrea en el grupo de pembrolizumab + axitinib en comparación con el grupo de sunitinib.

Por tanto, la combinación de axitinib-pembrolizumab está indicada en el tratamiento de primera línea de pacientes con ccCCR avanzado con grado de recomendación 1-A según las principales guías americanas y europeas y ha recibido la aprobación por las agencias reguladoras FDA y EMA.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de axitinib y pembrolizumab en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado (pronóstico bueno, intermedio y pobre), se categoriza dentro del grupo 2a (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia global y rama de tratamiento estándar superior a 24 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.53 aunque la mediana de SG de no se ha alcanzado en los 2 grupos y no se ha llegado al seguimiento mínimo de 5 años aún, con lo que actualmente no podemos asignar una categoría en MCBS.

7. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de la combinación de axitinib (Inlyta®) en combinación con pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma renal de células claras avanzado.

Bibliografía

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: kidney cancer: version 3.2019. Available at www.nccn.org
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.
3. 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.
4. 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>
5. 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.
6. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [Último acceso el 19/01/19]. Accesible en: <http://redcan.org/es/index.cfm>
7. 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>.
8. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245-257.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).Kidney Cancer. Version 4.2019 – April 25, 2019.
14. 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].
15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28:2340-66.
16. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
17. Ficha técnica Inlyta® (axitinib). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inlyta#product-information-section>
18. 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.
19. - Tannir NM, Arén Frontera O, Hammers HJ, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in

- patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl 7S; abstr 547).
20. Donskov et al. KEYNOTE-427 Cohort A: Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii303-viii331. 10.1093/annonc/mdy283
 21. Hutson TE et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Dec;14(13):1287-94. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0
 22. Hutson TE et al. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. Clin Genitourin Cancer. 2017 Feb;15(1):72-76. doi: 10.1016/j.clgc.2016.05.008
 23. Atkins MB et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):405-415. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0.
 24. Rini BI et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714
 25. Keytruda® Assessment Report variation EMA/CHMP/247767/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 26. Mercknewsroom. FDA Approves Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Combination with Inlyta® (axitinib) as First-Line Treatment for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). 2019. <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2019/FDA-Approves-Mercks-KEYTRUDA-pembrolizumab-in-Combination-With-Inlyta-axitinib-as-First-Line-Treatment-for-Patients-With-Advanced-Renal-Cell-Carcinoma-RCC/default.aspx>
 27. FDA <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-plus-axitinib-advanced-renal-cell-carcinoma>
 28. 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;76:151-156
 29. Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, et al. SEOM clinical guidelines for treatment of kidney cancer (2019). Clin Transl Oncol (2020) doi.org/10.1007/s12094-019-02285-7
 30. Hahn AW, Klaasen Z, Agarwal N, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Metaanalysis. Eur Urol Oncol 2019;2(6):708-15

Conflictos de Interés

Asistencia a congresos: Pfizer, MSD, Ipsen, Roche

Participación en Advisory Boards: BMS, Roche, MSD, Eusa, Takeda, Boehringer