

Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre

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 2020, se diagnosticaron 431.288 casos en el mundo. En España, según los últimos datos publicados en el Informe Anual SEOM 2021, se estima un total de 7180 casos nuevos de CCR para el año 2021. Según GLOBOCAN, en el año 2020 hubo 2999 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 antitumorales 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. 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 este contexto, en el año 2018 se publicaron los resultados del ensayo fase III CheckMate-214. Se trata de un estudio randomizado, abierto y multicéntrico en el que se randomizó a 1096 pacientes, con una ratio 1:1, a recibir tratamiento de primera línea con sunitinib frente a la combinación de nivolumab e ipilimumab, en pacientes con CCR avanzado no tratados previamente. Los objetivos principales fueron SG, SLP y porcentaje de respuestas globales (RG) en pacientes de pronóstico intermedio y pobre según la clasificación del IMDC. Con una mediana de seguimiento de 25.2 meses, la combinación de nivolumab más ipilimumab demostró un beneficio, estadísticamente significativo, en términos de SG (HR 0.63, $p<0.001$) y de RG ($p<0.0001$). En cuanto a la SLP, no se consiguió el nivel preestablecido de significación estadística en este primer análisis intermedio, que sí se alcanzó en una actualización posterior a 30 meses de seguimiento (HR 0.77, $p=0.0014$). Recientemente se han comunicado los resultados actualizados con un seguimiento mínimo de 48 meses (mediana de seguimiento de 55 meses), confirmándose un beneficio significativo en los pacientes de intermedio y pobre pronóstico en SG de la combinación de nivolumab más ipilimumab frente a sunitinib (mediana de 48.1 meses vs. 26.6 meses, HR 0.65 (0.54-0.78)).

La guía de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) contempla el uso de la combinación de nivolumab más ipilimumab para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado de pronóstico intermedio y pobre en primera línea de tratamiento, con un nivel de evidencia I, grado de recomendación A. La guía americana del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) v.1.2022 también incluye la misma indicación con categoría 1.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de nivolumab más ipilimumab en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado de pronóstico 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 0.65, y dado que la ganancia en SG nivolumab más ipilimumab con respecto a sunitinib es mayor de 9 meses, actualmente correspondería un MCBS 4.

Estos resultados llevaron a las agencias reguladoras (FDA y EMA) a aprobar su uso en este grupo de pacientes.

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.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre.

3. FECHA DE EVALUACIÓN.

Mayo de 2019. Actualizaciones: abril de 2020 y julio 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

4.1.1. Nombre genérico: nivolumab, ipilimumab

4.1.2. Nombre comercial: Opdivo®, Yervoy®

4.1.3. Estructura química: nivolumab es un anticuerpo monoclonal, completamente humano, IgG4 dirigido contra la proteína linfocitaria PD-1 (programmed death receptor 1); ipilimumab es un anticuerpo completamente humano IgG1 dirigido contra la proteína linfocitaria CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4).

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

4.1.5. Laboratorio: Bristol-Myers Squibb

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC: antineoplásicos, ATC code L01XC17

4.1.7. Vía de administración: intravenosa

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

4.1.9. Presentaciones y precios

- Nivolumab: cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab.
Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab
Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab
Un vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab
- Ipilimumab: cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab
Un vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab
Un vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab

4.2. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.2.1. Mecanismo de acción

Nivolumab está dirigido contra la proteína linfocitaria PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos, PD-L1 y PD-L2 (expresados en las células presentadoras de antígenos, células tumorales y otras células del microambiente tumoral). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria. La unión de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y, por tanto, de la respuesta inmunitaria. Por tanto, nivolumab bloquea PD-1 evitando su unión con PD-L1 y PD-L2, activando la respuesta de los linfocitos T.

Ipilimumab está dirigido contra la proteína linfocitaria CTLA-4 y bloquea su interacción con sus ligandos, CD80/CD86. Este bloqueo aumenta la activación y proliferación de las células T efectoras que se infiltran en el tumor. Además, este bloqueo parece reducir la función de los linfocitos T reguladores, lo que puede contribuir a un aumento general de la respuesta inmune antitumoral.

Ambos anticuerpos actúan desbloqueando la inhibición linfocitaria, aunque a diferentes niveles. Así, CTLA-4 actúa en tejidos periféricos en una fase más temprana de la respuesta inmune y PD-1 actúa en el microambiente tumoral y en una fase más tardía. Por tanto, existe una sinergia de acción entre ambos fármacos que ha sido demostrada en estudios preclínicos (figura 1).

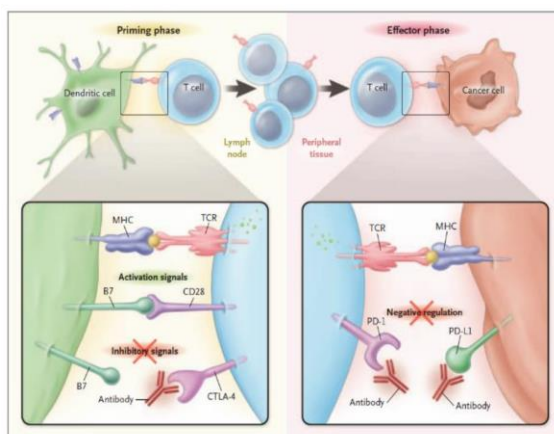


Figura 1. Mecanismo de acción de ipilimumab y nivolumab. Rivas 2012

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

Melanoma

Nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

La combinación fue aprobada por la FDA el 30 de septiembre de 2015 y por la EMA el 1 de abril de 2016.

Carcinoma de células renales

Nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto.

La combinación fue aprobada por la FDA el 9 de julio de 2018 y por la EMA el 15 de noviembre de 2018.

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

Ipilimumab 1 mg/kg i.v. a pasar en 30 minutos más nivolumab 3 mg/kg i.v. a pasar en 60 minutos. Ambos fármacos se administran cada 21 días por 4 ciclos (fase de inducción) seguido de tratamiento con nivolumab i.v. en monoterapia a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, hasta progresión o intolerancia (fase de mantenimiento).

Para la fase de mantenimiento, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se va a administrar la dosis de 240 mg cada 2 semanas,
- 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se va a administrar la dosis de 480 mg cada 4 semanas.

No precisan premedicación. La preparación debe ser realizada por un profesional sanitario y debe garantizarse la esterilidad de la solución preparada para perfusión. No debe mezclarse con otros medicamentos.

4.2.4. Farmacocinética

Ambos fármacos tienen una biodisponibilidad del 100% dado que son administrados 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.

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 nivolumab más ipilimumab en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado de pronóstico 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 0.65, y dado que la ganancia en SG nivolumab más ipilimumab con respecto a sunitinib es mayor de 9 meses, actualmente correspondería un MCBS 4

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 ipilimumab y nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado se ha realizado en dos ensayos clínicos.

Estudio CA209-016

Se trata de un ensayo multicéntrico, abierto, fase I con 5 brazos de tratamiento de combinaciones de nivolumab con ipilimumab, sunitinib o sorafenib. Se incluyeron pacientes con CCR avanzado con un componente de células claras y enfermedad medible. 194 pacientes elegibles para la rama de combinación de ipilimumab más nivolumab fueron randomizados a recibir uno de los siguientes tratamientos: nivolumab 3 mg/kg más ipilimumab 1 mg/kg (N3I1), nivolumab 1 mg/Kg más ipilimumab 3 mg/kg (N1I3) o nivolumab 3 mg/kg más ipilimumab 3 mg/kg (N3I3). El tratamiento se administró vía i.v. cada 3 semanas, por un máximo de 4 dosis

(inducción) seguido de nivolumab 3 mg/kg i.v. en monoterapia cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o intolerancia (mantenimiento).

Los pacientes se asignaron a los brazos de tratamiento en 2 cohortes: una cohorte inicial (20 pacientes) designada para recoger información sobre la seguridad de la combinación y una segunda cohorte de expansión para evaluar datos de seguridad y eficacia. 6 pacientes incluidos en la rama de N3I3 fueron excluidos del análisis de eficacia, debido a que presentaron toxicidad importante y la rama fue censurada de forma prematura.

Las características de los pacientes estaban bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento. Un 53.2% de los pacientes en la rama N3I1 y un 44.7% en la rama de N1I3 eran vírgenes de tratamiento. El seguimiento mínimo, en el momento del análisis, fue de 22 meses. Un 97.9% de los pacientes en la rama N3I1 y un 89.4% en la rama N1I3 recibieron $\geq 90\%$ de la intensidad de dosis planeada de ambos fármacos durante la fase de inducción. Un total de 63.8% y 70.2% de los pacientes continuaron con nivolumab de mantenimiento en las ramas N3I1 y N1I3, respectivamente. La mediana de ciclos de nivolumab de mantenimiento recibidos fue de 10.0 en la rama N3I1 y 7.0 en la rama N1I3.

En cuanto al objetivo principal del estudio, que fue la seguridad, un 61.7% de los pacientes en la rama N3I1 y un 74.5% de los pacientes en la rama N1I3 experimentaron, al menos, un retraso de la dosis de nivolumab. Un 25.5% de los pacientes en la rama N3I1 y un 29.8% de los pacientes en la rama N1I3 experimentaron, al menos, un retraso en la dosis de ipilimumab. Se reportaron efectos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 38.3% y 61.7% de los pacientes en las ramas de N3I1 y N1I3, respectivamente (figura 2).

Treatment-Related AE	Treatment Arm, No. (%)					
	N3I1 (n = 47)		N1I3 (n = 47)		N3I3 (n = 6)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Preferred term*						
Total patients with an event	43 (91.5)	18 (38.3)	45 (95.7)	29 (61.7)	6 (100.0)	5 (83.3)
Fatigue	24 (51.1)	0	32 (68.1)	3 (6.4)	6 (100.0)	0
Rash	15 (31.9)	0	12 (25.5)	0	3 (50.0)	0
Pruritus	15 (31.9)	0	17 (36.2)	0	3 (50.0)	0
Nausea	13 (27.7)	1 (2.1)	21 (44.7)	0	3 (50.0)	0
Arthralgia	12 (25.5)	0	10 (21.3)	0	4 (66.7)	0
Diarrhea	11 (23.4)	2 (4.3)	21 (44.7)	7 (14.9)	2 (33.3)	1 (16.7)
Chills	11 (23.4)	0	4 (8.5)	0	3 (50.0)	0
Pyrexia	10 (21.3)	2 (4.3)	7 (14.9)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
Hypothyroidism	9 (19.1)	0	13 (27.7)	0	5 (83.3)	0
Increased lipase	9 (19.1)	7 (14.9)	16 (34.0)	13 (27.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
Increased AST	8 (17.0)	2 (4.3)	15 (31.9)	6 (12.8)	3 (50.0)	0
Increased ALT	7 (14.9)	2 (4.3)	14 (29.8)	10 (21.3)	3 (50.0)	0
Decreased appetite	6 (12.8)	0	14 (29.8)	0	4 (66.7)	0
Vomiting	7 (14.9)	1 (2.1)	11 (23.4)	0	1 (16.7)	0
Blood creatinine increased	6 (12.8)	1 (2.1)	7 (14.9)	1 (2.1)	2 (33.3)	0
Amylase increased	4 (8.5)	2 (4.3)	8 (17.0)	3 (6.4)	2 (33.3)	2 (33.3)
Colitis	2 (4.3)	0	7 (14.9)	7 (14.9)	1 (16.7)	0
Lymphocyte count decreased	0	0	4 (8.5)	4 (8.5)	1 (16.7)	1 (16.7)
Dehydration	1 (2.1)	0	5 (10.6)	2 (4.3)	1 (16.7)	0
Transaminase levels increased	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0
Headache	7 (14.9)	0	9 (19.1)	1 (2.1)	4 (66.7)	2 (33.3)
Select AE, organ class†						
Skin	23 (48.9)	0	28 (59.6)	1 (2.1)	3 (50.0)	0
Endocrine	13 (27.7)	2 (4.3)	19 (40.4)	0	6 (100.0)	0
GI	12 (25.5)	2 (4.3)	21 (44.7)	11 (23.4)	3 (50.0)	2 (33.3)
Hepatic	9 (19.1)	3 (6.4)	13 (27.7)	8 (17.0)	3 (50.0)	1 (16.7)
Renal	9 (19.1)	2 (4.3)	6 (12.8)	1 (2.1)	2 (33.3)	0
Pulmonary	3 (6.4)	0	5 (10.6)	0	0	0

Figura 2. Efectos adversos relacionados con el tratamiento.

En cuanto a la eficacia, el porcentaje de respuestas objetivas globales confirmada (RG) fue del 40.4% en ambos brazos de tratamiento.

Estudio CA209-214.

Se trata de un estudio multicéntrico fase III, aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes con CCR con, al menos, un componente de células claras avanzado no tratados previamente. Se excluyeron pacientes con mal estado funcional según la escala *Karnofsky performance-status* (KPS>70%), metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune o cualquier condición médica que requiriera un tratamiento inmunosupresor. Los pacientes se catalogaron, según la clasificación pronóstica del IMDC, en pronóstico bueno, intermedio y pobre. Así, los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento con la combinación de nivolumab 3 mg/kg i.v. más ipilimumab 1 mg/kg i.v. cada 3 semanas por 4 ciclos (fase de inducción) seguido de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (fase de mantenimiento) hasta progresión o intolerancia 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 permitieron hasta dos reducciones de dosis de sunitinib por efectos adversos, no permitiéndose en la rama de nivolumab ni ipilimumab. Sí se permitió retrasar dosis en ambas ramas. Se estratificó a los pacientes según la clasificación de riesgo del IMDC (0 vs. 1 ó 2 vs. 3 a 6) y región geográfica (EE.UU. vs. Canadá y Europa vs. resto del mundo).

Los 3 objetivos primarios del estudio fueron el porcentaje de RG determinado por un comité de revisión central independiente y ciego, SLP y SG en aquellos pacientes de pronóstico intermedio y pobre según la clasificación de la IMDC.

El nivel alfa global de 0.05 fue dividida entre los 3 objetivos principales. La RG fue analizada con un nivel alfa de 0.001. La SLP fue evaluada con un nivel alfa de 0.009, con una potencia $\geq 80\%$. La SG fue analizada con un nivel alfa de 0.04 con un potencia del 90% para un HR 0.77, siendo el HR crítico para el primer análisis intermedio 0.72.

Se incluyeron 1096 pacientes, de los cuales 847 tenían un CCR avanzado de pronóstico intermedio o pobre y se randomizaron 1:1 a recibir nivolumab más ipilimumab o sunitinib según el esquema descrito arriba. Las características de los pacientes fueron similares en ambas ramas de tratamiento y las características de los pacientes de intermedio y pobre pronóstico fueron similares a las de la población por intención de tratar (ITT). La mediana de edad fue de 61 años (rango: 21-85 años), con un 38% de los pacientes ≥ 65 años. Aproximadamente, el 80% de los pacientes en ambas ramas tenían realizada una nefrectomía previa y la mayoría, 75%, tenían una expresión de PD-L1 tumoral $< 1\%$ (frente al 25% que tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$). A la hora del primer análisis intermedio, el 23% de los pacientes de la rama de nivolumab más ipilimumab y el 18% de la rama de sunitinib continuaban con el tratamiento del estudio. La principal razón para discontinuar el tratamiento fue la progresión de la enfermedad (PE), que ocurrió en el 42% de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab y en el 55% de los pacientes con sunitinib.

Dos de los tres objetivos principales (pacientes de pronóstico intermedio y pobre) se cumplieron en el primer análisis intermedio, con un seguimiento mínimo de 17.5 meses. El tratamiento con nivolumab más ipilimumab obtuvo un beneficio significativo en SG sobre sunitinib; la tasa de SG a 12 meses fue del 80% con nivolumab más ipilimumab frente al 72% con sunitinib (SG a 18 meses: 75 vs. 60% respectivamente). La HR fue de 0.63 (IC99.8%, 0.44 a 0.89; $p < 0.001$). La mediana de SG no se alcanzó con nivolumab más ipilimumab frente a 26.0 meses con sunitinib. Recientemente se han comunicado los resultados actualizados con un seguimiento mínimo de 48 meses, confirmándose un beneficio significativo en los pacientes de intermedio y pobre pronóstico en SG de la combinación de nivolumab más ipilimumab frente a sunitinib (mediana de 48.1 meses vs. 26.6 meses, HR 0.65 (0.54-0.78)). Así, la probabilidad de SG a 48 meses es del 50.0% y del 35.8% en los pacientes tratados con intermedio y pobre pronóstico con la combinación de nivolumab más ipilimumab y sunitinib, respectivamente (figura 4).

La tasa de RG con nivolumab más ipilimumab fue del 42% frente al 27% con sunitinib en el primer análisis intermedio ($p < 0.001$). Con un seguimiento mínimo de 48 meses, la tasa de RG se mantiene estable (41.9% frente al 26.8%), y la tasa de respuestas completas (RC) confirmada es del 10.4% frente al 1.4% con la combinación de nivolumab más ipilimumab y sunitinib, respectivamente (tabla 1). En cuanto a la SLP, en el primer análisis intermedio la mediana fue de 11.6 meses con nivolumab más ipilimumab frente a 8.4 meses con sunitinib, no alcanzando el nivel pre-especificado para la significación estadística (HR 0.82; $p = 0.03$), que sí se alcanzó en una actualización posterior a 30 meses de seguimiento (HR 0.77, $p = 0.0014$) y se confirma con un seguimiento actual mínimo de 48 meses (mediana de 11.2 meses frente a 8.3 meses, HR 0.74 (0.62-0.88)) (figura 5).

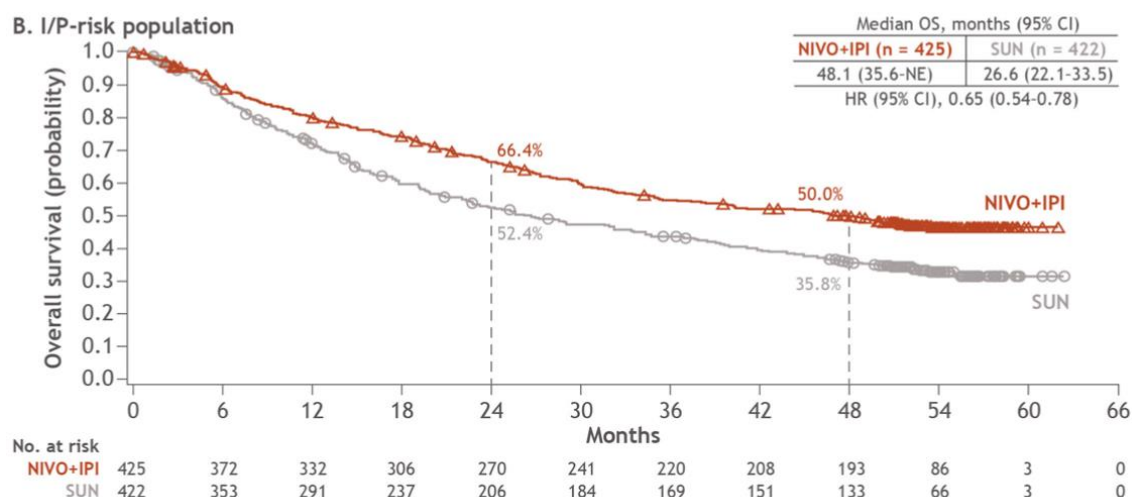


Figura 4. SG en pacientes de pronóstico intermedio y pobre según IMDC.

Table 1 ORR and BOR per IRRC at 4 years minimum follow-up in ITT, I/P-risk and FAV-risk patients

	Intent-to-treat		Intermediate/poor risk		Favourable risk	
	NIVO+IPI (n=550)	SUN (n=546)	NIVO+IPI (n=425)	SUN (n=422)	NIVO+IPI (n=125)	SUN (n=124)
Confirmed ORR (95% CI), %	39.1 (35 to 43)	32.4 (29 to 37)	41.9 (37 to 47)	26.8 (23 to 31)	29.6 (22 to 38)	51.6 (43 to 61)
p value	0.0134		<0.0001		0.0005	
Best overall response, n (%)						
Complete response	59 (10.7)	14 (2.6)	44 (10.4)	6 (1.4)	15 (12.0)	8 (6.5)
Partial response	156 (28.4)	163 (29.9)	134 (31.5)	107 (25.4)	22 (17.6)	56 (45.2)
Stable disease	198 (36.0)	230 (42.1)	131 (30.8)	187 (44.3)	67 (53.6)	43 (34.7)
Progressive disease	97 (17.6)	77 (14.1)	82 (19.3)	71 (16.8)	15 (12.0)	6 (4.8)
Unable to determine	38 (6.9)	57 (10.4)	32 (7.5)	48 (11.4)	6 (4.8)	9 (7.3)
Not reported	2 (0.4)	5 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	2 (1.6)
Ongoing response, n (%)	n=215 140 (65.1)	n=177 92 (52.0)	n=178 116 (65.2)	n=113 56 (49.6)	n=37 24 (64.9)	n=64 36 (56.3)

Tabla 1. Respuestas en pacientes de pronóstico intermedio y pobre según IMDC.

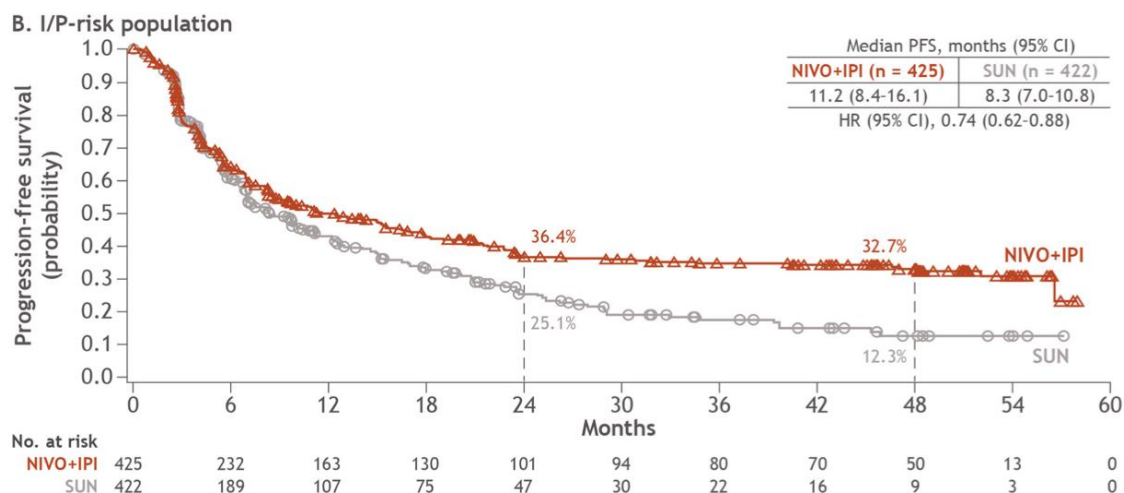


Figura 5.SLP en pacientes de pronóstico intermedio y pobre según IMDC.

En cuanto a la exposición al fármaco, la mediana de duración del tratamiento con nivolumab más ipilimumab fue de 7.9 meses y con sunitinib de 7.8 meses. Un 79% de los pacientes recibieron las 4 dosis de nivolumab más ipilimumab, de los cuales un 58% de los pacientes precisaron retrasar dosis de nivolumab y un 27% de ipilimumab. Entre los pacientes que recibieron sunitinib, un 59% precisaron algún retraso de dosis y un 53% precisaron, al menos, una reducción de dosis. El tratamiento con nivolumab más ipilimumab continuó más allá de la progresión en un 29% de los pacientes y con sunitinib en un 24% de los pacientes.

Un 93% de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab y un 97% de los pacientes tratados con sunitinib presentaron efectos adversos de cualquier grado. Efectos adversos de grado 3-4 ocurrieron en el 46% y en el 63% en los respectivos brazos. Un 22.7% de los pacientes tratados con la combinación y un 13.1% de los pacientes tratados con sunitinib tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento. Se reportaron 8 (1.5%) y 4 (0.7%) muertes relacionadas con el tratamiento con nivolumab más ipilimumab y sunitinib, respectivamente. El perfil de efectos adversos de ambos tratamientos viene detallado en la figura 6.

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=547)		Sunitinib (N=535)	
	Any Grade†	Grade 3 or 4	Any Grade‡	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
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)

Figura 6. Efectos adversos relacionados con el tratamiento que aparecen en > 15% de los pacientes.

En la población por intención de tratar, un 53.5% de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab y un 66.5% de los tratados con sunitinib recibieron una nueva línea de tratamiento sistémico a la progresión. Los tratamientos más frecuentes en la rama de nivolumab más ipilimumab fueron sunitinib (23.5%), pazopanib (19.3%) y axitinib (18.0%). En la rama de sunitinib fueron nivolumab (40.1%), axitinib (24.9%) y cabozantinib (16.3%).

5.2.2. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Se realizó un análisis de calidad de vida relacionada con la salud que estaba planificado, siendo un objetivo exploratorio del estudio y se publicó en un trabajo posterior. Los resultados informados por los pacientes (PROs) de pobre e intermedio pronóstico del IMDC fueron evaluados utilizando los cuestionarios validados del *National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* (FKSI-19), del *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) y el *EuroQol five dimensional three level* (EQ-5D-3L).

Más de un 80% de los pacientes en ambas ramas de tratamiento completaron el cuestionario durante los primeros 6 meses. La puntuación media basal fue similar en ambos brazos de tratamiento (60.1 para la combinación de nivolumab más ipilimumab y 59.1 para sunitinib). Se detectó una mejoría significativa de la puntuación media con respecto a la basal en cada valoración en el brazo de tratamiento con nivolumab más ipilimumab frente a sunitinib ($p < 0.001$) (figura 7). Los PRO fueron más favorables con la combinación de nivolumab más ipilimumab que sunitinib a lo largo de las primeras 103 semanas tras el inicio del tratamiento. Comparado con sunitinib, la combinación de nivolumab más ipilimumab redujo el riesgo de deterioro en la puntuación total del FKSI-19 (HR 0.54; IC95% 0.46-0.63), puntuación total del FACT-G (HR 0.63, IC95% 0.52-0.75) y puntuación del EQ-5D-3L (HR 0.75, IC95% 0.63-0.89). Estos resultados se han visto refrendados con un seguimiento mínimo de 42 meses.

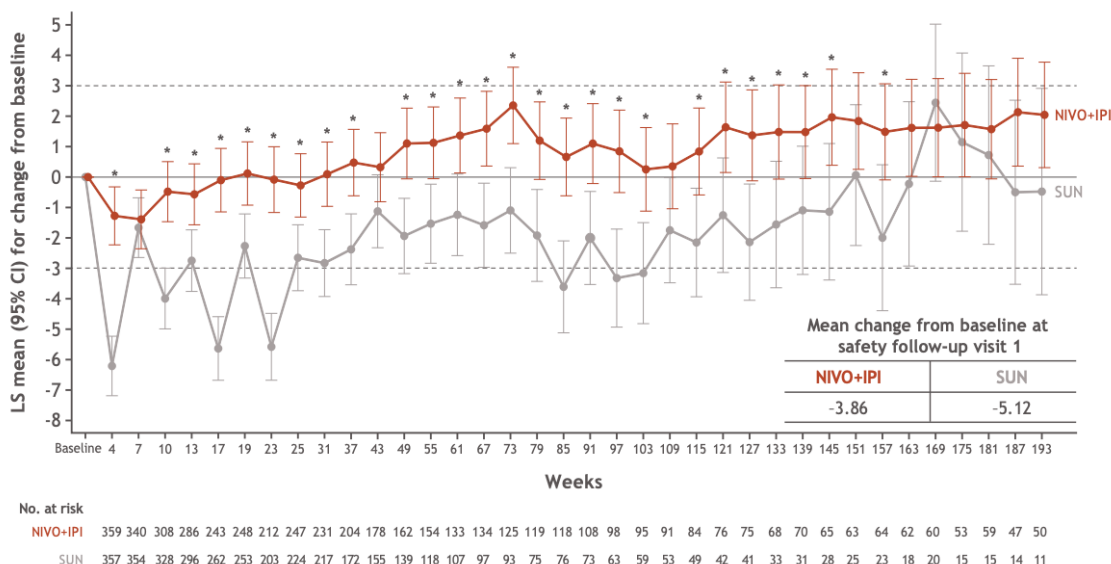


Figura 7. Calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes de pronóstico intermedio y pobre según IMDC.

5.2.3. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

Posteriormente a la publicación de los resultados del estudio CA209214, se han publicado dos revisiones sistemáticas y metanálisis en pacientes con CCR avanzado.

En la primera de ellas, se evaluaron pacientes con CCR avanzado incluidos en ensayos randomizados comparando inmunoterapia frente a la terapia estándar en cualquier línea de tratamiento. Se incluyeron 2832 pacientes para evaluar SG y 3033 para evaluar SLP y RG. Comparado con el estándar de tratamiento, la inmunoterapia mejora la SG en toda la cohorte de pacientes (HR 0.75; IC95% 0.66-0.85); $p < 0.001$) y en los pacientes tratados en primera línea (HR 0.76; IC95% 0.62-0.93); $p < 0.001$). La inmunoterapia también mejora la SLP global (HR 0.88; IC95% 0.80-0.97; $p = 0.009$) pero este beneficio no se confirma cuando se consideran a los pacientes exclusivamente tratados en primera línea ($p = 0.10$). Sin embargo, la mejoría en tasa de RG es estadísticamente significativa en pacientes tratados en primera línea solo (HR 1.14; IC95% 1.02-1.28; $p = 0.03$), pero no en la población global.

En el segundo metanálisis se analizaron 4819 pacientes con CCR avanzado incluidos en 10 ensayos de primera línea de tratamiento. El análisis se realizó utilizando el método SUCRA (del inglés, *surface under the cumulative ranking curve*). Así, para SG (5 ensayos, 3379 pacientes), hubo un 48% de probabilidad de que el tratamiento con nivolumab más ipilimumab fuera la mejor opción y un 67% de probabilidad de que, además, fuera el régimen mejor tolerado con respecto a efectos adversos.

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 exploratorios del ensayo CA209214 fue analizar los resultados en función del nivel de expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) evaluado en un laboratorio central mediante inmunohistoquímica. La SLP fue mayor con nivolumab más ipilimumab que con sunitinib en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (22.8 meses vs. 5.9 meses, HR 0.46), pero no entre los pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ (11 meses vs. 10.4 meses, HR 1); sin embargo, la SG de los pacientes de intermedio y pobre pronóstico fue superior con nivolumab más ipilimumab que con sunitinib, independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Esto sugiere que PD-L1 no es completamente 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.

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

El tratamiento con nivolumab más ipilimumab debe utilizarse en el tratamiento de primera línea del ccCCR avanzado en pacientes de intermedio y pobre pronóstico del IMDC, dado que ha demostrado un beneficio significativo en SG con respecto al tratamiento con sunitinib. Por tanto, el tratamiento con fármacos antiangiogénicos quedaría desplazado a las siguientes líneas en estos pacientes.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

5.5.1. Aprobaciones FDA y EMA.

Nivolumab en combinación con ipilimumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto recibió la aprobación estándar por la FDA el 9 de julio de 2018, basándose en los resultados del análisis intermedio del estudio CA209214.

La aprobación europea tuvo lugar el 15 de noviembre de 2018. Inicialmente, el 26 de julio de 2018, el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) había adoptado una opinión negativa para el uso de la combinación de nivolumab más ipilimumab para el tratamiento del CCR. Las razones para ello fueron la ausencia de evidencia que demostrara que la adición de ipilimumab a nivolumab era la responsable del beneficio en SG y, si lo era, en qué medida, dado que nivolumab en monoterapia presenta beneficio en SG en pacientes con CCR avanzado previamente tratados. Además, la combinación provoca más efectos adversos que el tratamiento con nivolumab en monoterapia. A petición de la compañía farmacéutica, el CHMP reconsideró su opinión inicial, revisando de nuevo los resultados del estudio pivotal CA209214 y consultando con un grupo de oncólogos expertos y pacientes con cáncer. El CHMP concluyó entonces que el tratamiento con nivolumab más ipilimumab demuestra un beneficio clínicamente importante en SG y presenta un perfil de efectos secundarios aceptable, por lo que, finalmente, dio una opinión positiva para la aprobación de la combinación, aunque solicitó que se recogieran más datos tras la autorización. Por tanto, la EMA solicitó a la compañía farmacéutica realizar un estudio fase III que determinara la contribución exacta de ipilimumab en la combinación. Este estudio (CA209-8Y8; NCT03873402) ha finalizado ya el reclutamiento y actualmente está pendiente de resultados.

5.5.2. Guías de práctica clínica internacionales.

Las principales guías de práctica clínica han incorporado esta indicación en cáncer renal. Las guías NCCN en su última versión ([versión 1.2022-July 1, 2021](#)), recomiendan nivolumab más ipilimumab para el tratamiento de primera línea de ccCCR avanzado de pronóstico intermedio o pobre del IMDC, con categoría 1 (figura 8).

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	- Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) - Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) - Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1)	- Axitinib + avelumab^b - Cabozantinib (category 2B) - Ipilimumab + nivolumab^b - Pazopanib - Sunitinib	- Active surveillance^c - Axitinib (category 2B) - High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/intermediate ^a	- Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) - Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) - Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) - Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) - Cabozantinib	- Axitinib + avelumab^b - Pazopanib - Sunitinib	- Axitinib (category 2B) - High-dose IL-2^d (category 3) - Temsirolimus^e (category 3)

Figura 8. Recomendación de la guía NCCN para el tratamiento de primera línea de ccCCR.

Las guías ESMO publicadas en febrero de 2019, así como la reciente actualización publicada en noviembre de 2020, también recomiendan el tratamiento con la combinación nivolumab más ipilimumab en pacientes con ccCCR avanzado de pronóstico pobre e intermedio del IMDC con nivel de evidencia 1, grado de recomendación A (figura 9).

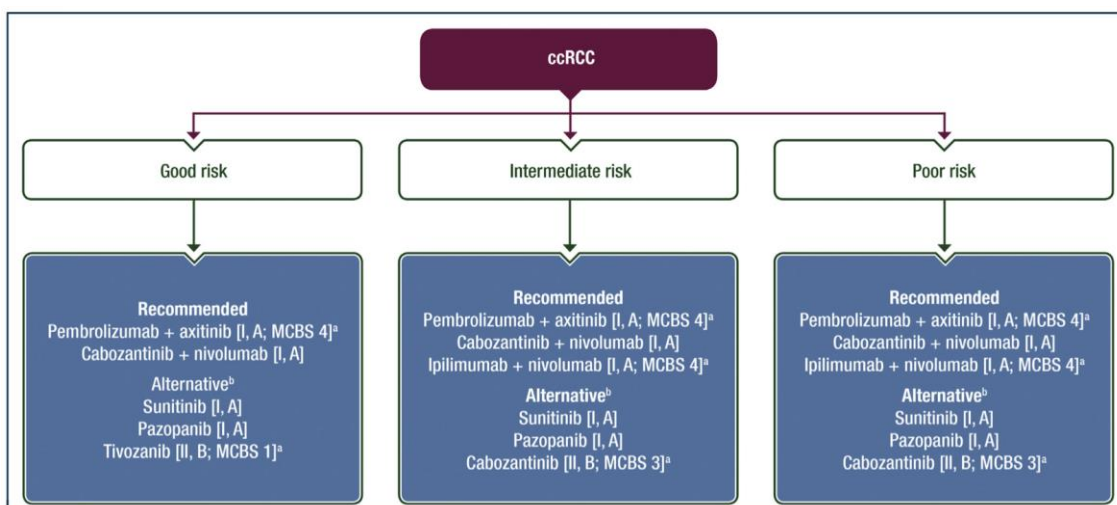


Figura 9. Recomendación de la guía ESMO para el tratamiento de primera línea de ccCCR.

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) publicadas en julio de 2021 también recomiendan el tratamiento con la combinación nivolumab más ipilimumab en pacientes con ccCCR avanzado de pronóstico pobre e intermedio del IMDC con un nivel de recomendación 1b (figura 10).

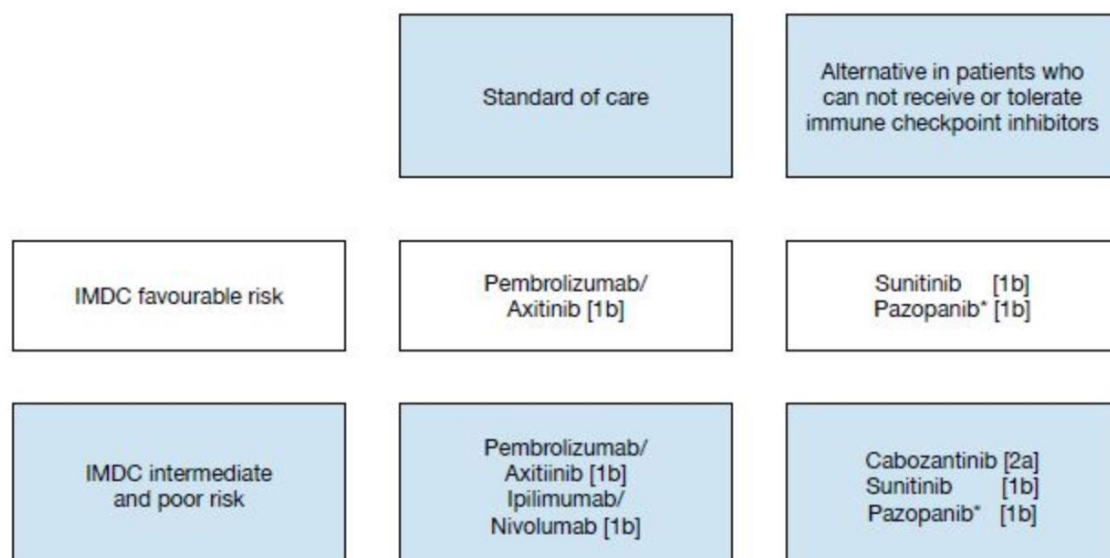


Figura 10. Recomendación de la guía de la EAU para el tratamiento de primera línea de ccCCR.

5.5.3. Guías SEOM más recientes.

Las guías SEOM de cáncer renal 2019 recomiendan el tratamiento con la combinación nivolumab más ipilimumab en pacientes con ccCCR avanzado de pronóstico pobre e intermedio del IMDC con un nivel de evidencia I, grado de recomendación A (figura 11).

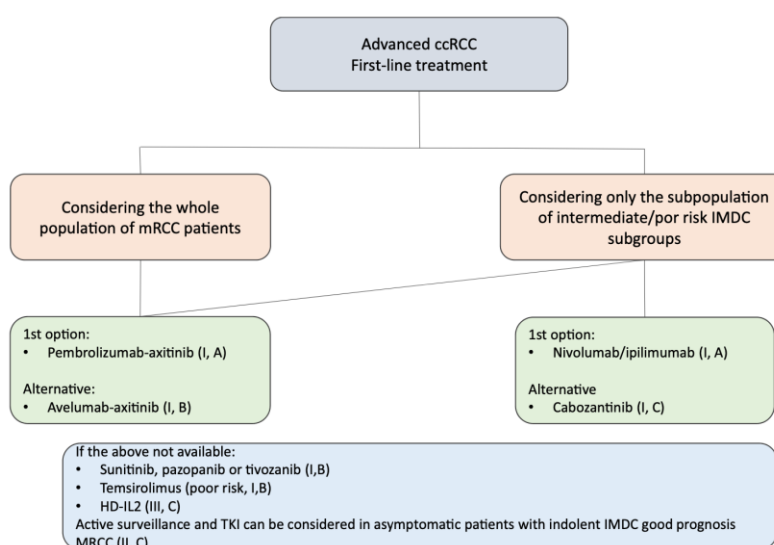


Figura 11. Recomendación de la guía de la SEOM para el tratamiento de primera línea de ccCCR.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

5.6.1. Coste-oportunidad general

La nueva indicación de nivolumab más ipilimumab permitirá tratar a un grupo de pacientes con ccCCR avanzado en primera línea, obteniendo dos beneficios claros:

1. Un mejor resultado clínico en términos de SG del tratamiento con la combinación de nivolumab más ipilimumab en pacientes con intermedio y pobre pronóstico, con una reducción del riesgo de muerte del 35% y un incremento del 60 al 74% en el número de pacientes vivos a los 18 meses, y un incremento del 35.8 al 55% a los 48 meses.
2. Una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, con un menor deterioro debido a síntomas derivados de la enfermedad que permitirá a los pacientes mantener un mejor estado funcional, lo cual les posibilitaría afrontar en mejores condiciones una segunda línea de tratamiento en caso de progresión de la enfermedad.

No administrar la combinación de nivolumab más ipilimumab a estos pacientes aumentaría de forma significativa el riesgo de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

5.6.2. Balance entre beneficio y toxicidad

La combinación de nivolumab más ipilimumab en primera línea de tratamiento reduce en un 35% el riesgo de muerte en pacientes con ccCCR avanzado de riesgo intermedio y pobre. El perfil de tolerancia es aceptable, presentando efectos adversos de grado 3-4 en el 47.9% de los pacientes, que son bien manejados con tratamiento de soporte, siendo este porcentaje significativamente menor que con el tratamiento con sunitinib (64.1%). Se reportaron 8 muertes relacionadas con el tratamiento (4 con sunitinib).

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

5.6.3. Definición de subgrupos

En el ensayo clínico CA209214 nivolumab más ipilimumab demostró un beneficio significativo de SG en todos los pacientes de pronóstico intermedio y pobre del IMDC independientemente de la edad, sexo, nefrectomía previa, expresión basal de PD-L1 y localización de las metástasis.

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

En este ensayo, además, se incluyeron 249 pacientes de riesgo favorable de acuerdo a los criterios IMDC, que también fueron aleatorizados a recibir tratamiento con nivolumab más ipilimumab frente a sunitinib. Los resultados de eficacia en estos pacientes se evaluaron como objetivo exploratorio del estudio. Las características basales de estos pacientes eran similares a la población de pronóstico intermedio y pobre. La SG a 12 meses fue del 94% con nivolumab más ipilimumab y del 96% con sunitinib. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, se confirma que no existen diferencias significativas en SLP ni SG en ambas ramas de tratamiento. La tasa de RG es del 29% con nivolumab más ipilimumab frente al 54% con sunitinib ($p < 0.001$). Aunque la tasa de RG fue menos con la combinación de nivolumab más ipilimumab (29.6% frente a 51.6%), la tasa de RC fue del 12% con la combinación de nivolumab más ipilimumab frente al 6.5% con sunitinib.

Por tanto, la combinación de nivolumab más ipilimumab en primera línea debe restringirse a los pacientes con ccCRR avanzado de pronóstico intermedio y pobre del IMDC.

5.7. Valoración desde una perspectiva social

5.7.1. Innovación

La eficacia de la combinación de nivolumab más ipilimumab en pacientes con CCR avanzado de células claras como tratamiento de primera línea en pacientes de pronóstico intermedio y pobre supone un avance importante en el tratamiento de la enfermedad en este subgrupo.

La mayoría de los estudios con antiangiogénicos en primera línea de tratamiento incluían, solamente, población de buen pronóstico e intermedio de la IMDC. Los datos de eficacia en pacientes de pobre pronóstico provienen de los estudios de acceso expandido y retrospectivos, confirmando los pobres resultados con angiogénicos. En el año 2009, el IMDC publicó los resultados de 645 pacientes tratados con antiangiogénicos en primera línea de tratamiento en práctica clínica habitual en centros de EE.UU. y Canadá. La SG de toda la cohorte fue de 22 meses; cuando analizaron a los pacientes por grupo pronóstico, la SG mediana no se alcanzó en los pacientes de buen pronóstico, fue de 27 meses en los pacientes de pronóstico intermedio y de 8.8 meses en los pacientes de mal pronóstico. Posteriormente, este modelo fue validado externamente, confirmando una mediana de SG de 43.5, 22.5 y 7.8 meses para los pacientes de buen, intermedio y pobre pronóstico, respectivamente. En el año 2015, el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG) validó este modelo en 278 pacientes tratados en primera línea con pazopanib (tratamiento que no se incluyó en el modelo del IMDC) en diferentes centros españoles. La mediana de SG no se alcanzó en los pacientes de buen

pronóstico y fue de 22 meses y 7 meses en los pacientes de intermedio y pobre pronóstico, respectivamente.

El tratamiento con nivolumab más ipilimumab en estos pacientes de pronóstico intermedio y pobre ofrece una mediana de SG de 48.1 meses y un porcentaje de pacientes vivos a 48 meses del 50% (según la última actualización), lo cual supone una mejoría significativa y unos datos de SG nunca antes conseguidos con los tratamientos disponibles hasta ahora en esta población de pacientes.

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

Para evaluar el coste-eficacia de nivolumab más ipilimumab en el tratamiento de primera línea en pacientes con CCR de pronóstico intermedio y pobre desde la perspectiva del pagador en EE.UU, se desarrolló un modelo Markov para comparar el coste-eficacia de nivolumab más ipilimumab frente a sunitinib utilizando los datos del CA209214. Se estimaron los años de vida, los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y el coste total, demostrando el beneficio en coste-eficacia de la combinación con nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib para estos pacientes, dado que la combinación proporciona un 0.96 AVAC adicional con respecto al tratamiento con sunitinib.

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

La combinación de nivolumab más ipilimumab en primera línea de tratamiento reduce en un 35% el riesgo de muerte en pacientes con ccCCR avanzado de riesgo intermedio y pobre. Además, el porcentaje de efectos adversos de grado 3-4 es menor que con el tratamiento con sunitinib (47.9% vs. 64.1%), lo cual reducirá el porcentaje de ingresos hospitalarios. Nivolumab más ipilimumab 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.

5.7.4. 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 2021 se estima un total de 7180 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. Considerando que, aproximadamente, el 75% de los pacientes con RCC avanzado tienen un riesgo intermedio o pobre, la población de pacientes candidatos a recibir un tratamiento de primera línea con nivolumab más ipilimumab sería de unos 2070 pacientes. A este número habría que restar los pacientes que se excluyeron del estudio CA209214: mal estado funcional

(KPS>70%), metástasis cerebrales (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

Actualmente, está en desarrollo por parte de la compañía farmacéutica, a petición de la EMA, un ensayo clínico que determinará la contribución exacta de ipilimumab en la combinación de ambos fármacos en el tratamiento de primera línea en CCR avanzado.

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 nivolumab más ipilimumab en pacientes con CCR.

6. CONCLUSIONES

Nivolumab más ipilimumab es más eficaz que sunitinib en pacientes con ccCCR avanzado de pronóstico intermedio y pobre del IMDC.

En el estudio CA209214, la combinación de nivolumab más ipilimumab ha demostrado ser superior a sunitinib en este grupo de pacientes de intermedio y pobre pronóstico, al alcanzar un beneficio en 2 de sus 3 objetivos primarios: SG y tasa de RG.

- En relación a la SG, la mediana en el brazo de la combinación no se alcanzó en el momento del análisis, frente a 26.0 meses en el brazo de sunitinib (HR 0.63; IC99.8%, 0.44 a 0.89; $p < 0.001$). Este beneficio en SG se observó en todos los subgrupos analizados, independientemente de la edad, sexo, nefrectomía previa, expresión basal de PD-L1 y localización de las metástasis.
- En relación a la tasa de RG, la combinación con nivolumab más ipilimumab fue del 42% frente al 27% con sunitinib ($p < 0.001$); además, la tasa de respuestas completas (RC) fue del 9% frente al 1%, respectivamente.

Con un seguimiento mínimo de 48 meses, se confirma el beneficio significativo tanto en SG como en la tasa de RG. Además, se confirma la significación estadística para la mediana de SLP (ya alcanzada en el análisis previo con un seguimiento mínimo de 30 meses), siendo de 11.2 meses con la combinación frente a 8.3 meses con sunitinib (HR 0.74, 0.62-0.88).

El perfil de toxicidad de la combinación de nivolumab más ipilimumab es ya conocido y el esperado con este tipo de tratamientos. Es clínicamente manejable y no deteriora la calidad de vida de los pacientes. Si bien, el perfil de efectos adversos con la combinación de nivolumab más ipilimumab es diferente a la reportada con sunitinib, el porcentaje de

efectos adversos grado 3-4 fue menor en el tratamiento con la combinación (47.9% vs. 64.1%, respectivamente). El grado de discontinuación del tratamiento con nivolumab más ipilimumab fue mayor, debido a que no se permitieron reducciones de dosis de ambos fármacos, sí permitiéndose hasta dos reducciones de dosis de sunitinib.

El análisis de calidad de vida del estudio CA209214 demostró que el tratamiento con nivolumab más ipilimumab reduce los síntomas secundarios a la enfermedad y proporciona una mejor calidad de vida relacionada con la salud que el tratamiento con sunitinib.

Por tanto, la combinación de nivolumab con ipilimumab está indicada en el tratamiento de primera línea de pacientes con ccCCR de pronóstico intermedio y pobre del IMDC con un nivel de evidencia y grado de recomendación 1A según las principales guías americanas y europeas 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

SEOM recomienda la aprobación de la combinación de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma renal de células claras avanzado en pacientes con pronóstico intermedio y pobre según la clasificación del IMDC.

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.
- GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. [Último acceso el 16/07/21]. Accesible en: <https://gco.iarc.fr>
- 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 Arijia 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.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).Kidney Cancer. Version 1.2022 – July 1, 2021.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Renal Cell Carcinoma (RCC), refers to: Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:706-20
- 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 Opdivo. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/.../opdivo-epar-product-information_es.pdf (accessed: 14th May 2019)
- Ficha técnica Yervoy. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/.../yervoy-epar-product-information_es.pdf (accessed:14th May 2019)
- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366:2527-19.
- Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2010;107:4275-80.
- Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3851-58.
- 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.

- 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).
- Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open 2020;5(6):e00179.
- Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(2):297-310.
- Cella D, Escudier B, Saggi SS, et al. Time to deterioration in quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma in CheckMate 214. Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S550-S550.
- Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2018;70:112-17.
- Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. First-line Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol 2018;74(3):309-21.
- Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2021 Update. EAU Guidelines Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
- Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). Clin Transl Oncol 2020;22:256-69.
- Wan X, Zhang Y, Tan C, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis. JAMA Oncol 2019 Feb 21.doi:10.1001/jamaoncol.2018.7086. [Epub ahead of print].

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales 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 y MSD Oncology. Ha recibido patrocinio para la asistencia a reuniones científicas de Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb y Pfizer.