

Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab (Opdivo®) en combinación con Cabozantinib (Cabometyx®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado.

1. RESUMEN

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto en el mundo. Es el tumor más frecuente del riñón, por delante del carcinoma urotelial de pelvis renal; aproximadamente un 80% de los tumores renales son carcinomas de células renales, de los cuales un 70% tienen histología de célula clara (ccCCR). Otras variantes histológicas (nccCCR), menos frecuentes, incluyen carcinoma papilar, inclasificable, cromóforo, asociada 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 durante la primera década de los años 2000 sobre la biología molecular del tumor permitieron identificar algunas vías de señalización, que juegan 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. Ello llevó a la identificación de dianas terapéuticas válidas en este tumor y a la aparición de nuevos agentes dirigidos contra ellas. Estos fármacos antidiafonia pueden agruparse en dos familias: aquellos que actúan sobre la vía angiogénica HIF/VEGF bien mediante su unión a receptores tirosina-quinasa o bien uniéndose directamente al VEGF (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, cabozantinib, tivozanib, lenvatinib, bevacizumab) y aquellos que actúan sobre la vía mTOR (temsirolimus y everolimus). Todos estos fármacos demostraron eficacia en pacientes con RCC avanzado. Sunitinib, pazopanib, tivozanib y la combinación de bevacizumab más interferón-alfa (IFN-alfa) han sido 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 acababan progresando de su enfermedad tras un intervalo de 9-12 meses. En segunda línea tras tratamiento inicial con antiangiogénicos, dos fármacos demostraron 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 los últimos 3 años se han publicado los resultados de diversos estudios aleatorizados de combinación de dos inmunoterápicos o de la combinación de un antiangiogénico inhibidor de tirosina-quinasa (ITK) y un inmunoterápico, todos ellos comparados con sunitinib, en el tratamiento de primera línea del CCR de células claras avanzado, demostrando beneficio significativo de estas combinaciones como tratamiento inicial en estos pacientes.

En el año 2019 fueron aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) tres combinaciones para el tratamiento de primera línea en pacientes con CCR avanzado. En enero del año 2019 se aprobó la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con riesgo intermedio y pobre de la IMDC; en septiembre de 2019 se aprobó la combinación de pembrolizumab y axitinib en todos los grupos pronósticos de la IMDC; y en octubre de 2019 se ha aprobado la combinación de avelumab y axitinib en todos los grupos pronósticos de la IMDC. El 7 de abril de 2021 se aprueba por la EMA la combinación de nivolumab y cabozantinib (NivoCabo) de nuevo en todos los grupos pronósticos de la IMDC

Esta última aprobación se basó en los resultados del análisis final de SLP y primer análisis intermedio de SG del ensayo CheckMate 209-9ER publicado en marzo de 2021. Se trata de un estudio fase III, abierto y multicéntrico en el que se aleatorizó a 651 pacientes, con una ratio 1:1, a recibir tratamiento de primera línea con sunitinib frente a la combinación de NivoCabo,

en pacientes con CCR avanzado no tratados previamente. El objetivo principal fue SLP en la población por intención de tratar. Los objetivos secundarios fueron SG y porcentaje de respuestas globales (RG) en la población por intención de tratar, así como la seguridad en aquellos pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 18.1 meses, la combinación de NivoCabo demostró un beneficio, estadísticamente significativo, en términos de SLP (HR 0.51, $p < 0.0001$) y de SG (HR 0.60, $p < 0.001$). El porcentaje de RG fue asimismo significativamente superior ($p < 0.0001$) con la combinación frente a sunitinib en monoterapia.

La guía de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) contempla el uso de la combinación de NivoCabo para el tratamiento de pacientes con ccRCC avanzado 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.3.2022 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 NivoCabo en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado se categoriza dentro del grupo 2b (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y rama de tratamiento estándar superior a 6 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.51, y dado que la ganancia en SLP de nivolumab más cabozantinib con respecto a sunitinib es mayor de 3 meses, junto con $\geq 10\%$ de mejoría en la SLP a 1 año, actualmente correspondería un MCBS 4.

Además, se obtiene beneficio significativo en SG, que era objetivo secundario del estudio. Pero, al no haberse alcanzado la mediana de supervivencia en ninguno de los brazos del estudio, se sigue categorizando dentro del grupo 2b.

Estos resultados llevaron a las agencias reguladoras (FDA y EMA) a aprobar su uso en estos 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 Cabozantinib (Cabometyx®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado.

3. FECHA DE EVALUACIÓN.

Diciembre de 2021.

4. FICHA TÉCNICA DE LOS FÁRMACOS

4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS

4.1.1. Nombre genérico: nivolumab, cabozantinib

4.1.2. Nombre comercial: Opdivo®, Cabometyx®

4.1.3. Estructura química: nivolumab es un anticuerpo monoclonal, completamente humano, IgG4 dirigido contra la proteína linfocitaria PD-1 (*programmed death receptor 1*); cabozantinib es una molécula pequeña inhibidora de múltiples receptores de tirosina quinasa que incluyen principalmente los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, 2 y 3) implicados en la angiogénesis, crecimiento y diseminación metastásica tumoral, así como receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) implicados en remodelación ósea patológica, farmacorresistencia y la progresión metastásica tumoral. Además, inhibe otras tirosina quinasas como AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3 y TIE-2.

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

4.1.5. Laboratorios: Bristol-Myers Squibb, Ipsen

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

- Nivolumab: otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC17
- Cabozantinib: agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01XE26

4.1.7. Vía de administración: nivolumab se administra por vía intravenosa; cabozantinib se administra por vía oral.

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
- Cabozantinib: comprimidos recubiertos con película de 20 mg, 40 mg y 60 mg.
-

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.

Cabozantinib se une principalmente a los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y a los receptores de la proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos (MET), implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacoresistencia y la progresión metastásica del tumor. También inhibe otras TK como AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3 y TIE-2.

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

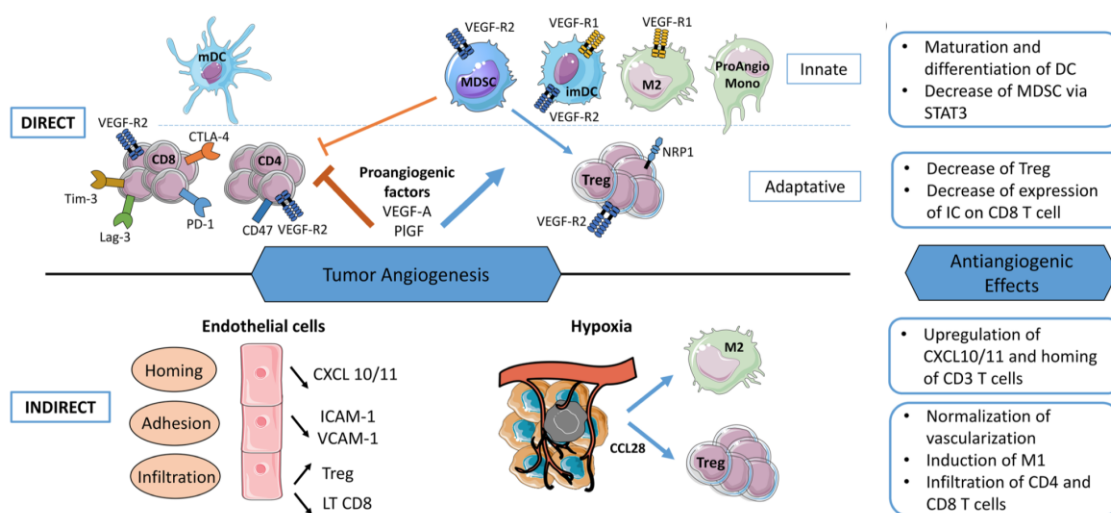


Figura 1. Papel inmunomodulador de la inhibición de la vía de VEGF. Hirsch 2020.

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

Nivolumab en combinación con cabozantinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

La combinación fue aprobada por la FDA el 22 de enero de 2021 y por la EMA el 7 de abril de 2021.

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

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

La dosis recomendada de nivolumab es 240 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas, o bien 480 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 4 semanas, hasta un máximo de 2 años de tratamiento. No se recomienda incrementar ni reducir la dosis. No precisa premedicación.

La dosis recomendada de cabozantinib es 40 mg administrados por vía oral una vez al día (cada 24 horas), en ayunas (1 hora previa al desayuno o bien 2 horas después), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si el paciente olvida o vomita una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional, y la siguiente dosis se tomará en el momento habitual.

Se pueden ajustar las dosis del fármaco en función de la seguridad y tolerabilidad individual. Se recomienda reducir la dosis a dosis de 20 mg cada 24 horas, o incluso 20 mg a días alternos, si aparecen efectos adversos relacionados con el fármaco.

4.2.4. Farmacocinética

- Nivolumab tiene una biodisponibilidad del 100% dado que es administrado de forma intravenosa. La dosis es fija.
- Cabozantinib tiene una biodisponibilidad del 97% tras su administración por vía oral.

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 NivoCabo en el tratamiento de primera línea para ccCCR avanzado se categoriza dentro del grupo 2b (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión y rama de tratamiento estándar superior a 6 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.51, y dado que la ganancia en SLP de NivoCabo con respecto a sunitinib es mayor de 3 meses, junto con $\geq 10\%$ de mejoría en la SLP a 1 año, actualmente correspondería un MCBS 4.

Además, se obtiene beneficio significativo en SG, que era objetivo secundario del estudio. Pero al no haberse alcanzado la mediana de supervivencia en ninguno de los brazos del estudio, se sigue categorizando dentro del grupo 2b.

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 NivoCabo en el tratamiento del CCR avanzado se ha realizado en un ensayo clínico.

Estudio CA209-9ER

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, así como pacientes con cualquier puntuación de la clasificación pronóstica de la IMDC. Se permitió tratamiento previo adyuvante o neoadyuvante en pacientes sometidos a cirugía radical siempre y cuando dicho tratamiento no incluyera un inhibidor del receptor del VEGF y la recidiva hubiera aparecido al menos 6 meses tras el fin de dicha terapia. 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. Así, los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con la combinación de nivolumab 240 mg i.v. cada 2 semanas y cabozantinib 40 mg v.o. diario, 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, con un máximo de 2 años de duración del tratamiento con nivolumab. Se permitieron reducciones de dosis de sunitinib y cabozantinib según protocolo por efectos adversos, no permitiéndose en la rama de nivolumab. 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), región geográfica (EE.UU. y Europa vs. resto del mundo), y la expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ o indeterminado).

El objetivo principal del estudio fue la SLP en la población por intención de tratar. Los objetivos secundarios fueron SG y porcentaje de respuestas globales (RG), incluyendo tiempo a la primera respuesta y duración de la respuesta (DOR) en toda la población y la seguridad en aquellos paciente que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio. Tanto la SLP como el porcentaje de RG fueron evaluadas por un revisor central independiente. La SLP de la terapia subsiguiente (SLP-2) y la calidad de vida fueron objetivos exploratorios. El diseño estadístico del estudio fue jerárquico, con un nivel alfa global de 0.05 para el objetivo principal (SLP) y los objetivos secundarios (SG y RG). La SLP debía ser evaluada con un nivel alfa de 0.05 en un único análisis final. Si se demostraban diferencias significativas en la SLP entre los dos grupos de tratamiento, se realizaría el análisis de SG con un nivel alfa global de 0.05, continuando el ensayo hasta encontrar diferencias significativas en SG (objetivo secundario) entre ambos grupos (0.011 en el primer análisis intermedio, 0.025 en el segundo análisis intermedio, y 0.041 en el análisis final. El análisis de la RG se realizaría con un nivel alfa global de 0.05 (análisis único final) siempre y cuando se demostraran diferencias significativas en SG. Los resultados comunicados de este estudio corresponden al análisis final de SLP, primer análisis intermedio de SG y análisis final de RG.

Se incluyeron 651 pacientes, de los cuales 323 paciente recibieron la combinación de NivoCabo y 328 recibieron sunitinib según el esquema descrito arriba, con una randomización 1:1. Un 22.4% de los pacientes eran de pronóstico favorable según la clasificación del IMDC, un 57.8% eran de pronóstico intermedio, y un 19.8% fueron de pobre pronóstico. EL 25.5% de los pacientes tuvieron una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, y un 74.5% tuvieron un PD-L1 $< 1\%$ o indeterminado. Las características de los pacientes fueron similares en ambas ramas de tratamiento. A la hora del primer análisis intermedio, el 55.6% de los pacientes de la rama de NivoCabo y el 28.8% 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).

El objetivo principal se cumplió en el análisis final de SLP y primer análisis intermedio de SG, con una mediana de seguimiento para la SG de 18.1 meses (rango 10.6 a 30.6). El tratamiento con NivoCabo obtuvo un beneficio significativo en SLP sobre sunitinib: la mediana de SLP fue de 16.6 meses con la combinación de NivoCabo frente a 8.3 meses con sunitinib (HR 0.51; IC95%, 0.41 a 0.64; $p < 0.001$). La probabilidad de SLP a 12 meses fue del 67.6% y 36.9%, respectivamente).

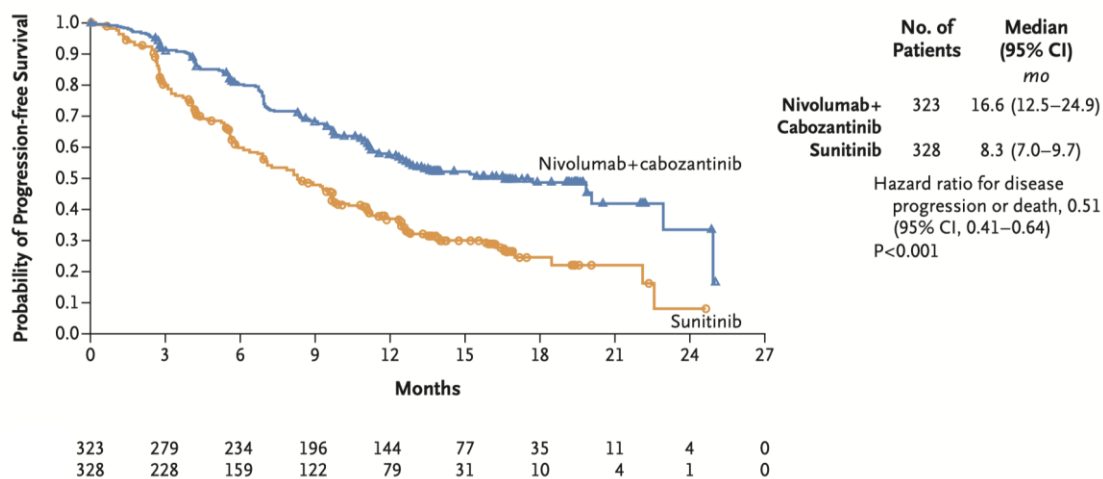


Figura 2. SLP en la población por intención de tratar. Fuente: Choueiri TK et al. NEJM 2021

Además, la combinación de NivoCabo también demostró un beneficio significativo de SG frente a sunitinib: la probabilidad de SG a 12 meses fue de 85.7% con la combinación frente al 75.6% con sunitinib. La HR fue de 0.60 (IC98.8%, 0.40 a 0.89; p=0.001). La mediana de SG no se alcanzó en ninguna de las ramas de tratamiento en el momento del análisis.

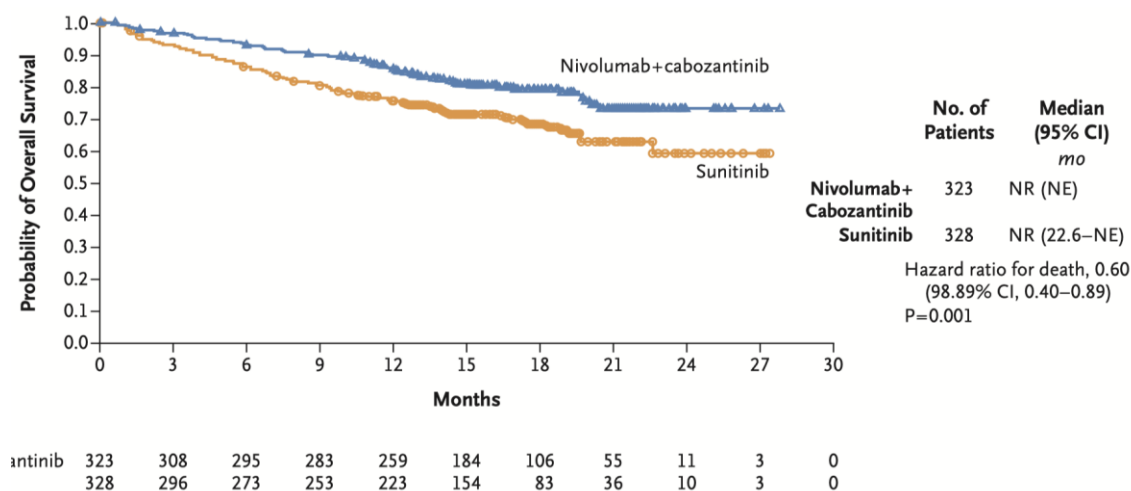


Figura 3. SG en la población por intención de tratar. Fuente: Choueiri TK et al. NEJM 2021

En una actualización posterior comunicada en ASCO 2021, con un seguimiento mínimo y mediana de seguimiento de 16,0 y 23,5 meses, respectivamente, la combinación de NivoCabo continuó demostrando una mejora estadísticamente significativa en SLP en comparación con sunitinib (mediana de SLP: 16,95 meses vs. 8,31 meses, respectivamente; HR 0,52, $p < 0,0001$) y en SG (mediana no alcanzada en el brazo de la combinación vs. 29,47 meses en el brazo de sunitinib; HR 0,66, $p = 0,001$).

El porcentaje de RG, según revisión independiente, con NivoCabo fue del 55.7% frente al 27.2% con sunitinib ($p < 0.001$); el porcentaje de respuestas completas (RC) fue del 8.0% con la combinación frente al 4.6% con sunitinib. La mediana de tiempo a la primera respuesta fue de 2.8 meses con NivoCabo frente a 4.2 meses con sunitinib, y la DOR fue de 20.2 meses y 11.5 meses, respectivamente. La probabilidad de continuar en respuesta a los 12 meses con la combinación fue del 71.1% frente al 40.9% con sunitinib.

Table 2. Objective Response (Intention-to-Treat Population).*		
Variable	Nivolumab plus Cabozantinib (N=323)	Sunitinib (N=328)
Confirmed objective response — % (95% CI)†	55.7 (50.1–61.2)	27.1 (22.4–32.3)
Confirmed best overall response — no. (%)		
Complete response	26 (8.0)	15 (4.6)
Partial response	154 (47.7)	74 (22.6)
Stable disease	104 (32.2)	138 (42.1)
Progressive disease	18 (5.6)	45 (13.7)
Unable to determine or not reported	21 (6.5)	56 (17.1)
Median time to response (interquartile range) — mo‡§	2.8 (2.8–4.2)	4.2 (2.8–6.9)
Median duration of response (95% CI) — mo¶	20.2 (17.3–NE)	11.5 (8.3–18.4)

Figura 4. Respuestas en la población global por intención de tratar. Fuente: Choueiri TK et al. NEJM 2021

Los beneficios de la combinación de NivoCabo en SLP, SG y porcentaje de RG fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de grupo pronóstico, edad, nefrectomía previa, la expresión de PD-L1 o la presencia de metástasis óseas.

En cuanto a la exposición al fármaco, la mediana de duración del tratamiento con NivoCabo fue de 14.3 meses (13.3 meses con nivolumab y 13.8 meses con cabozantinib), y con sunitinib de 9.2 meses. Un 58% de los pacientes precisaron retrasar al menos una dosis de nivolumab, un 68.1% de cabozantinib y un 51.9% de sunitinib. Un 56.3% y un 51.6% de pacientes tratados con cabozantinib y sunitinib, respectivamente, precisaron al menos una reducción de dosis. El grado de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento (19.7% y 16.9%, respectivamente).

Un 99.7% de los pacientes tratados con NivoCabo y un 99.1% de los pacientes tratados con sunitinib presentaron efectos adversos de cualquier grado (un 96.6% y un 93.1%,

respectivamente, se consideraron relacionados con el tratamiento). Efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 ocurrieron en el 60.6% de los pacientes tratados con la combinación y en el 50.9% de los pacientes tratados con sunitinib. Un 19.1% de los pacientes tratados con NivoCabo precisaron tratamiento con corticoides (≥ 40 mg de prednisona diaria o equivalente) para el tratamiento de efectos adversos inmuno-mediados. Se reportaron 1 y 2 muertes relacionadas con el tratamiento con NivoCabo y sunitinib, respectivamente. El perfil de efectos adversos de ambos tratamientos viene detallado en la figura 5.

Table 3. Adverse Events (As-Treated Population).*

Event	Nivolumab plus Cabozantinib (N = 320)		Sunitinib (N = 320)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	319 (99.7)	241 (75.3)	317 (99.1)	226 (70.6)
Diarrhea	204 (63.8)	22 (6.9)	151 (47.2)	14 (4.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	128 (40.0)	24 (7.5)	130 (40.6)	24 (7.5)
Hypertension	111 (34.7)	40 (12.5)	119 (37.2)	42 (13.1)
Hypothyroidism	109 (34.1)	1 (0.3)	94 (29.4)	1 (0.3)
Fatigue	103 (32.2)	11 (3.4)	111 (34.7)	15 (4.7)
Increased ALT level	90 (28.1)	17 (5.3)	27 (8.4)	7 (2.2)
Decreased appetite	90 (28.1)	6 (1.9)	65 (20.3)	4 (1.2)
Nausea	85 (26.6)	2 (0.6)	98 (30.6)	1 (0.3)
Increased AST level	81 (25.3)	11 (3.4)	35 (10.9)	4 (1.2)
Dysgeusia	76 (23.8)	0	69 (21.6)	0
Asthenia	71 (22.2)	14 (4.4)	59 (18.4)	10 (3.1)
Rash	69 (21.6)	6 (1.9)	26 (8.1)	0
Mucosal inflammation	66 (20.6)	3 (0.9)	81 (25.3)	8 (2.5)
Pruritus	60 (18.8)	1 (0.3)	14 (4.4)	0
Arthralgia	59 (18.4)	1 (0.3)	29 (9.1)	1 (0.3)
Back pain	58 (18.1)	5 (1.6)	40 (12.5)	6 (1.9)
Vomiting	55 (17.2)	6 (1.9)	66 (20.6)	1 (0.3)
Cough	55 (17.2)	0	51 (15.9)	0
Dysphonia	55 (17.2)	1 (0.3)	11 (3.4)	0
Stomatitis	54 (16.9)	8 (2.5)	79 (24.7)	7 (2.2)
Increased lipase level	53 (16.6)	20 (6.2)	38 (11.9)	15 (4.7)
Hyponatremia	51 (15.9)	30 (9.4)	28 (8.8)	19 (5.9)
Abdominal pain	50 (15.6)	5 (1.6)	27 (8.4)	1 (0.3)
Headache	50 (15.6)	0	37 (11.6)	2 (0.6)
Anemia	48 (15.0)	6 (1.9)	81 (25.3)	12 (3.8)

Figura 5. Efectos adversos relacionados con el tratamiento que aparecen en más del 15% de los pacientes. Fuente: Choueiri TK et al. NEJM 2021

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 que se publicó en un trabajo posterior. Los resultados informados por los pacientes (PROs) fueron evaluados utilizando los cuestionarios validados del *National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* (FKSI-19) y del *EuroQol five dimensional three level* (EQ-5D-3L).

Más de un 90% de los pacientes en ambas ramas de tratamiento completaron el cuestionario en el momento basal, y al menos el 80% en las siguientes evaluaciones, obteniendo datos suficientes para la evaluación de calidad de vida hasta la semana 91. La puntuación media basal fue similar en ambos brazos de tratamiento. La calidad de vida se mantuvo durante las 96 semanas con NivoCabo, mientras que se observó un deterioro de la misma con sunitinib. En cuanto a los síntomas relacionados con la enfermedad (medido por la sub-escala FKSI-DRS), se detectó una mejoría significativa de la puntuación media con respecto a la basal en cada valoración en el brazo de tratamiento con NivoCabo frente a sunitinib, que presentaron un deterioro desde la semana 7 hasta la 91 ($p < 0.05$) (figura 6).

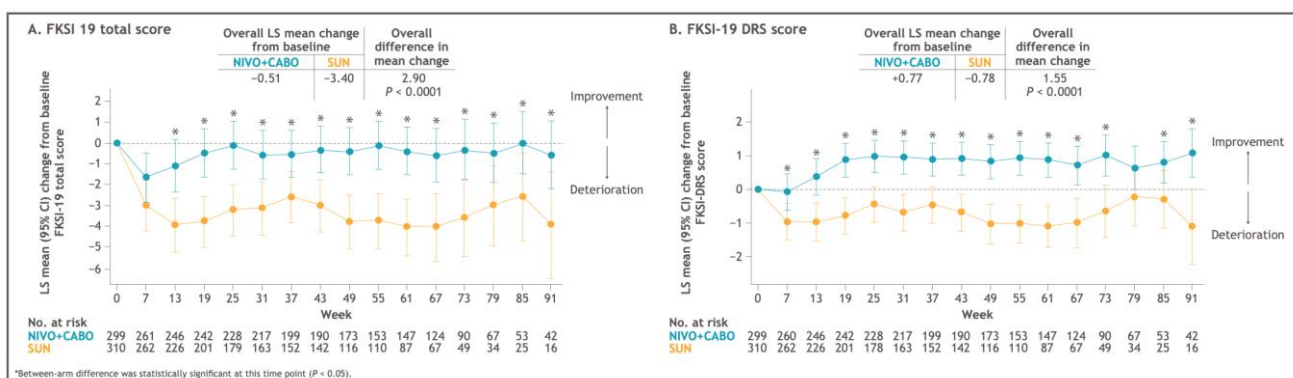


Figura 6. Calidad de vida relacionada con la salud en todos los pacientes

5.2.3. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

No existen comparaciones directas entre las distintas combinaciones disponibles para el tratamiento del CCR metastático en primera línea.

Posteriormente a la publicación de los resultados del estudio CA209-9ER se ha publicado una revisión sistemática interactiva y un metanálisis en red para el tratamiento de primera línea de CCR avanzado utilizando los datos de 14 ensayos aleatorizados con combinaciones en primera línea con ITK más inhibidor de *check-point* y la combinación de nivolumab más ipilimumab. En esta comparación indirecta entre combinaciones, NivoCabo obtuvo los mejores resultados en cuanto a RG, SLP y SG, aunque la combinación de nivolumab e ipilimumab fue la que se

asoció con mayor probabilidad de alcanzar respuestas completas. En cuanto a toxicidad, la combinación de NivoCabo se asoció con mayor riesgo de eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Además, se ha comunicado otra comparación indirecta utilizando el método MAIC (*Matching-adjusted indirect comparison*) de datos individuales de pacientes tratado con NivoCabo incluidos en el estudio CA209-9ER y de pacientes tratados con la combinación de pembrolizumab y axitinib (PembroAxi) en el estudio KEYNOTE-426. Una vez ajustado por las diferencias basales de los pacientes entre las poblaciones de ambos estudios, los resultados de esta comparación indirecta indicaron que NivoCabo tiene un mejor perfil de eficacia comparado con PembroAxi, incluyendo un beneficio significativo en SLP, con una RG y DOR numéricamente superior. La SG fue similar con ambos esquemas de tratamiento.

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.

En el ensayo CA209-9ER se estratificó a los paciente en función del nivel de expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) evaluado en un laboratorio central mediante inmunohistoquímica. La combinación de NivoCabo obtuvo beneficio significativo tanto en SLP como en SG independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Esto sugiere que PD-L1 no es predictor de respuesta en estos pacientes.

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

De acuerdo con el diseño del estudio, la combinación con NivoCabo podría utilizarse en el tratamiento de primera línea de pacientes con ccCCR avanzado en todos los grupos pronósticos del IMDC, dado que ha demostrado un beneficio significativo en SLP y SG con respecto al tratamiento con sunitinib.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

5.5.1. Aprobaciones FDA y EMA.

Basándose en los resultados del análisis final de SLP, primer análisis intermedio de SG del estudio CA209-9ER y análisis de RG, nivolumab en combinación con cabozantinib ha recibido la aprobación de la FDA el 22 de enero de 2021, y de la

EMA el 7 de abril de 2021, para en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

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 4.2022-December 21, 2021), recomiendan NivoCabo para el tratamiento de primera línea de ccCCR avanzado en todos los grupo pronósticos, con categoría 1 (figura 7).

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

La última actualización de las guías ESMO publicada en septiembre de 2021, también recomienda el tratamiento con la combinación NivoCabo en pacientes con ccCCR avanzado en todos los grupos pronósticos con nivel de evidencia 1, grado de recomendación A (figura 8).

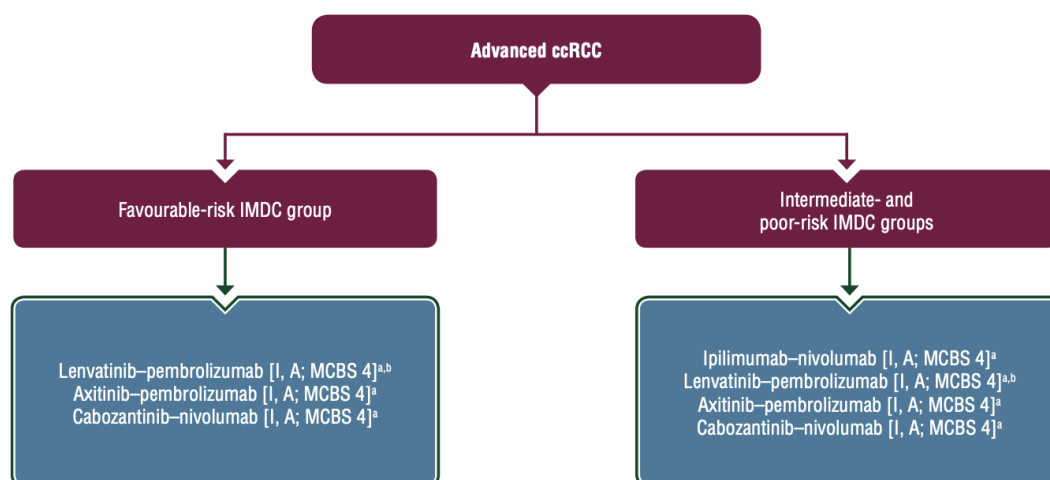


Figura 8. Recomendación de la guía ESMO para el tratamiento de primera línea de ccCCR.

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) publicadas en marzo de 2021 también recomiendan el tratamiento con la combinación NivoCabo en pacientes con ccCCR avanzado de todos los grupos pronósticos (figura 9).

	Standard of Care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]

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

5.5.3. Guías SEOM más recientes.

La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se publicó en enero de 2020 por tanto no contemplaba el uso de NivoCabo para el tratamiento de primera línea en pacientes con CCR avanzado.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

5.6.1. Coste-oportunidad general

La nueva indicación de NivoCabo 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 SLP del tratamiento con la combinación de NivoCabo en todos los pacientes con CCR avanzado con una reducción del riesgo de progresión del 49% y un incremento del 21% en la probabilidad de SG a 12 meses.
2. Un mejor resultado clínico en términos de SG del tratamiento con la combinación de NivoCabo en pacientes de cualquier grupo pronóstico, con una reducción del Hazard ratio de muerte del 40% y un incremento del 10% en la probabilidad de SG a 12 meses.

3. 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 NivoCabo a estos pacientes aumentaría de forma significativa el riesgo de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

5.6.2. Balance entre beneficio y toxicidad

La combinación de NivoCabo en primera línea de tratamiento reduce en un 40% el riesgo de muerte en pacientes con ccCCR avanzado. El perfil de tolerancia es aceptable, presentando efectos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 60.6% de los pacientes, si bien éstos son los habituales con los dos fármacos y son bien manejados con tratamiento de soporte. Se reportó 1 muerte relacionada con la combinación (frente a 2 con sunitinib).

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

5.6.3. Definición de subgrupos

En el ensayo clínico CA209-9ER NivoCabo demostró un beneficio significativo de SLP y SG en todos los pacientes con CCR avanzado independientemente de grupo pronóstico, la expresión de PD-L1, edad, nefrectomía previa o la presencia de metástasis óseas.

En cuanto a los grupos pronósticos de la IMDC, se incluyeron 146 pacientes de riesgo favorable de acuerdo a los criterios IMDC, 376 de riesgo intermedio y 129 pacientes de riesgo pobre. Aunque no se pueden extraer conclusiones del análisis de subgrupos, todos los grupos pronósticos IMDC se beneficiaron del tratamiento con NivoCabo, si bien el beneficio fue más evidente en los pacientes con pronóstico intermedio y malo.

Se analizaron los pacientes en función de la presencia o ausencia de características sarcomatoides (sCCR) según el informe de patología local. Se incluyeron 75 pacientes (23%) con sCCR, observando que el beneficio de NivoCabo frente a sunitinib en SLP, SG y porcentaje de RG es independiente de la presencia o no de sCCR.

Todos los pacientes incluidos en el ensayo debían tener, al menos, un componente de células claras, por lo que en el ensayo no se incluyeron pacientes con histología de célula no clara. Sí se han comunicado recientemente los datos de un estudio

fase II con 47 pacientes con nccCCR avanzado tratados con la combinación de NivoCabo en 2 cohortes: la cohorte 1 incluía pacientes con carcinoma papilar, clasificable o asociado a traslocación, y la cohorte 2 incluyó pacientes con CCR cromóforo. El porcentaje de RG en la cohorte 1 fue del 47.5% (con una tasa de beneficio clínico del 97%) y del 0% en la cohorte 2. Las medianas de SLP y SG de la cohorte 1 fueron 12.5 y 28 meses, respectivamente.

Por tanto, y mientras no tengamos datos de estudios aleatorizados en histología de célula no clara, la combinación de NivoCabo en primera línea debería restringirse a los pacientes con ccCRR avanzado

5.7. Valoración desde una perspectiva social

5.7.1. Innovación

La eficacia de la combinación de NivoCabo en pacientes con CCR avanzado de células claras como tratamiento de primera línea supone un avance importante en el tratamiento de esta enfermedad.

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 NivoCabo en estos pacientes de cualquier grupo pronóstico ofrece una mediana de SLP de 16.6 meses y un porcentaje de pacientes vivos a 12 meses del 85.7%, en todos los pacientes, incluyendo pacientes de pobre pronóstico, 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. Además, se consigue una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes, con un menor deterioro debido a los síntomas de la enfermedad.

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

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

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

La combinación de NivoCabo en primera línea de tratamiento reduce en un 40% el riesgo de muerte en pacientes con ccCCR avanzado. Además, aunque el porcentaje de efectos adversos de grado 3-4 es mayor al del tratamiento con sunitinib (60.6% vs. 50.9%), éstos son los habituales encontrados con los ITKs e inmunoterapia, y son bien manejados con el tratamiento de soporte, lo cual no redundará en el porcentaje de ingresos hospitalarios. Es esperable que la combinación NivoCabo reduzca de manera significativa 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, así como los ingresos hospitalarios por ese motivo.

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. La población de pacientes candidatos a recibir un tratamiento de primera línea con NivoCabo sería de unos 2700 pacientes. A este número habría que restar los pacientes que se excluyeron del estudio CA209-9ER: mal estado funcional (KPS>70%), metástasis cerebrales (aproximadamente un 8% de los pacientes con CCR avanzado), enfermedad autoinmune activa o cualquier condición médica que requiriera un tratamiento inmunosupresor.

5.8. Aspectos en los que es más necesaria más información

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. Este estudio incluiría poblaciones no representadas en el estudio fase III (por ejemplo, metástasis cerebrales, KPS < 70%) y podría validar tanto factores pronósticos como predictores de respuesta al tratamiento con NivoCabo en pacientes con CCR avanzado.

6. CONCLUSIONES

NivoCabo es más eficaz que sunitinib en pacientes con ccCCR avanzado en todos los grupos pronósticos del IMDC.

En el estudio CA209-9ER, la combinación de NivoCabo ha demostrado ser superior a sunitinib al alcanzar un beneficio significativo tanto en su objetivo principal de SLP, como es sus objetivos secundarios de SG y porcentaje de RG.

- En cuanto a la SLP, la mediana de SLP en el brazo de la combinación fue significativamente superior que la obtenida con sunitinib (16.6 meses vs. 8.3 meses, HR 0.51). La probabilidad de SLP a 12 meses fue del 57.6% con NivoCabo frente al 36.9% con sunitinib.
- En relación a la SG, el primer análisis intermedio demostró un incremento en la SG de la combinación frente a sunitinib (HR 0.60; IC98.89%, 0.40 a 0.89; $p=0.001$). La mediana de SG no se había alcanzado en ninguna de las ramas de tratamiento del estudio en el momento del análisis. La probabilidad de SG a 12 meses fue del 85.7% con NivoCabo, frente al 75.6% con sunitinib. Este beneficio en SG se observó de forma general en todos los subgrupos analizados, independientemente del grupo pronóstico, la edad, nefrectomía previa, expresión basal de PD-L1 y presencia o no de metástasis óseas.
- En relación al porcentaje de RG, la combinación de NivoCabo fue del 55.7% frente al 27.1% con sunitinib ($p<0.001$); además, el porcentaje de respuestas completas (RC) fue del 8% frente al 4.6%, respectivamente.

El perfil de toxicidad de la combinación de NivoCabo es el ya conocido y esperado con este tipo de tratamientos. Es clínicamente manejable y no deteriora, sino que mejora, la calidad de vida de los pacientes. El perfil de efectos adversos con la combinación de NivoCabo es similar al reportado con sunitinib en cuanto a la toxicidad mediada por TKI. El porcentaje de efectos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento fue mayor en el tratamiento con la combinación (60.6% vs. 50.9%, respectivamente); sin embargo, el porcentaje de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento (19.7% y 16.9%, respectivamente).

El análisis de calidad de vida del estudio CA209-9ER demostró que el tratamiento con NivoCabo 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 NivoCabo está indicada en el tratamiento de primera línea de pacientes con ccCCR avanzado 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 combinación de nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib (Cabometyx®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma renal de células claras avanzado en todos los grupos pronósticos de la 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 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.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 4.2022 – December 21, 2021.
- Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO clinical practice guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma, refers to: Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:706-20 [available online: 28 September 2021].
- Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
- 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 Cabometyx. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_es.pdf
- Hirsch L, Flippot R, Escudier B, et al. Immunomodulatory Roles of VEGF Pathway Inhibitors in Renal Cell Carcinoma. *Drugs* 2020;80(12):1169-81.
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2021;384(9):829-41.
- Cella D, Choueiri TK, Blum SI, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib: the CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6;abstr 285).
- Riaz IB, He H, Ryu J, et al. A living, interactive systematic review and network meta-analysis of first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2021;80(6):712-23.
- McGregor B, Geynisman DM, Burotto M, et al. Efficacy outcomes of nivolumab plus cabozantinib versus pembrolizumab plus axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: matching-adjusted indirect comparison. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 15;abstr 4578).
- Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma: outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6;abstr 308).
- Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma: outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol* 2021;39 (suppl 6;abstr 308).

- Lee CH, Voss MH, Carlo MI, et al. Nivolumab plus cabozantinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma: results of a phase 2 trial. J Clin Oncol 2021;39(suppl 15;abstr 4509).

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

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