

HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

Cáncer de Riñón

Dra. Valeria Rodriguez, Dr. Diego Santana, Dra. Noelia Silveyra, Dr.
Gabriel Krygier.



NOTA DE CONFIDENCIALIDAD

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene está estrictamente prohibida, salvo autorización escrita de la Dirección del SOC.

Al continuar conectados, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.

Agenda

Cáncer de riñón localizado:

- Adyuvancia con pembrolizumab. Actualización Keynote 564.

Cáncer de riñón metastásico:

- 1ra línea: Pembrolizumab-Lenvatinib (actualización Clear)
- 1ra línea: Nivolumab-Cabozantinib (Actualización CheckMate 9ER)
- 1ra línea: Nivolumab-Ipilimumab-Cabozantinib. COSMIC 313
- Líneas posteriores: Tivozanib.
- Nefrectomía Citoreductora



Cáncer de riñón localizado:

- Keynote 564.



Keynote 564

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 19, 2021

VOL. 385 NO. 8

Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma

T.K. Choueiri, P. Tomczak, S.H. Park, B. Venugopal, T. Ferguson, Y.-H. Chang, J. Hajek, S.N. Symeonides, J.L. Lee, N. Sarwar, A. Thiery-Vuillemin, M. Gross-Goupil, M. Mahave, N.B. Haas, P. Sawrycki, H. Gurney, C. Chevreau, B. Melichar, E. Kopyltsov, A. Alva, J.M. Burke, G. Doshi, D. Topart, S. Oudard, H. Hammers, H. Kitamura, J. Bedke, R.F. Perini, P. Zhang, K. Imai, J. Willemann-Rogerio, D.I. Quinn, and T. Powles, for the KEYNOTE-564 Investigators*

KEYNOTE-564 es un ensayo fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento adyuvante del CCR post nefrectomía, con o sin metastasectomía.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Entre el 30 de junio de 2017 y el 20 de septiembre de 2019, un total de 1406 pacientes en 213 sitios en 21 países se sometieron a una evaluación de elegibilidad para el ensayo

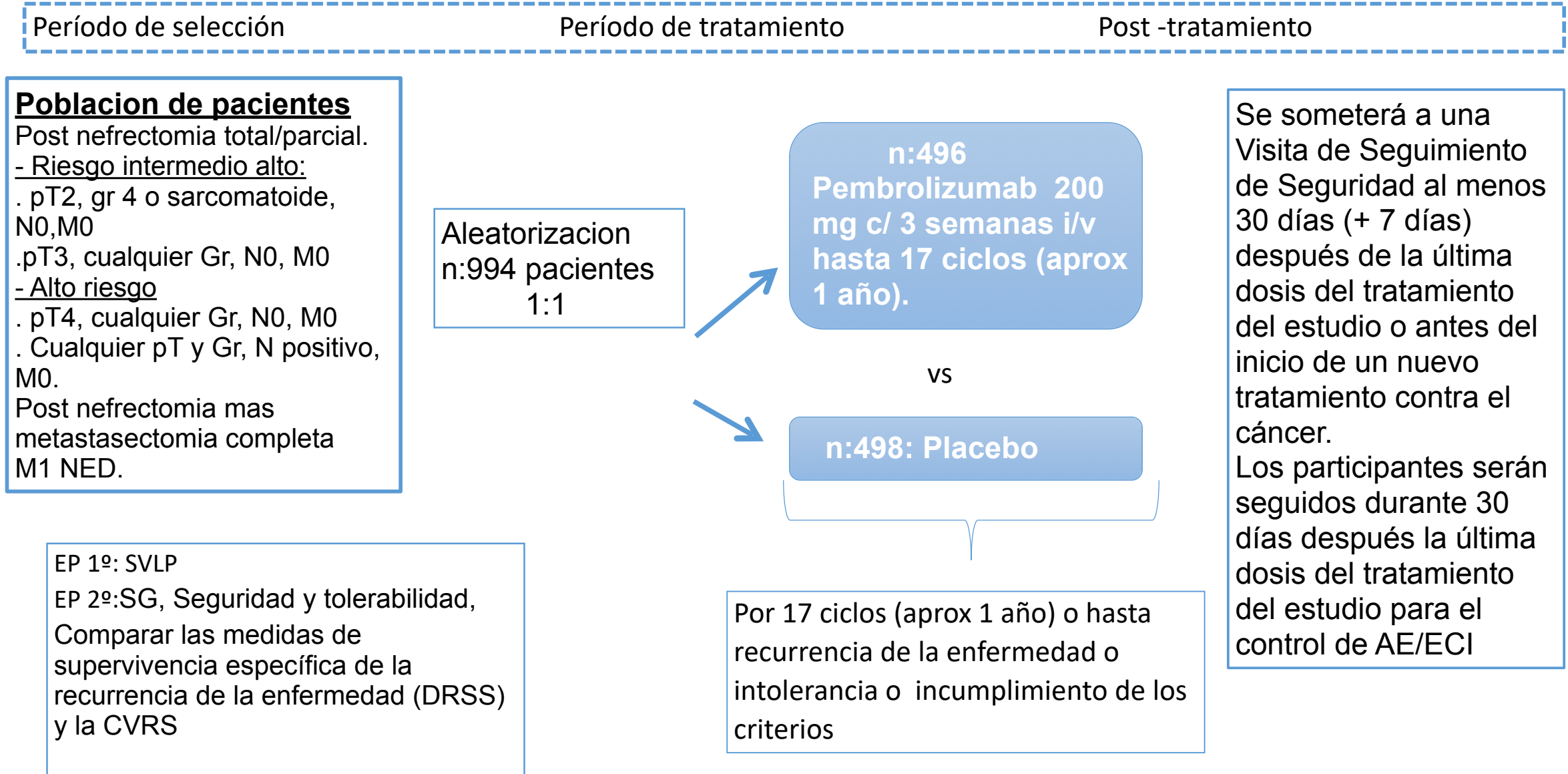


Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Pembrolizumab (N = 496)	Placebo (N = 498)
Age		
Median (range) — yr	60 (27–81)	60 (25–84)
≥65 yr — no. (%)	158 (31.9)	172 (34.5)
Male sex — no. (%)	347 (70.0)	359 (72.1)
Race or ethnic group — no. (%) †		
American Indian or Alaska Native	10 (2.0)	2 (0.4)
Asian	63 (12.7)	75 (15.1)
Black	7 (1.4)	5 (1.0)
Multiple	8 (1.6)	5 (1.0)
White	372 (75.0)	376 (75.5)
Missing data	36 (7.3)	35 (7.0)
ECOG performance-status score of 1 — no. (%) ‡	75 (15.1)	72 (14.5)
PD-L1 combined positive score — no. (%) §		
<1	124 (25.0)	113 (22.7)
≥1	365 (73.6)	383 (76.9)
Missing data	7 (1.4)	2 (0.4)
Geographic location — no. (%)		
North America	133 (26.8)	125 (25.1)
European Union	188 (37.9)	187 (37.6)
Rest of world	175 (35.3)	186 (37.3)
Geographic region — no. (%)		
United States	114 (23.0)	117 (23.5)
Other	382 (77.0)	381 (76.5)
Radical nephrectomy — no. (%)	459 (92.5)	459 (92.2)
Disease risk category — no. (%) ¶		
M0 intermediate-to-high risk	422 (85.1)	433 (86.9)
M0 high risk	40 (8.1)	37 (7.4)
M0 other	5 (1.0)	0
M1 NED	29 (5.8)	28 (5.6)
Sarcomatoid features — no. (%)		
Present	52 (10.5)	59 (11.8)
Absent	414 (83.5)	415 (83.3)
Unknown	30 (6.0)	24 (4.8)

Características de la población

Keynote 564

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 18, 2024

VOL. 390 NO. 15

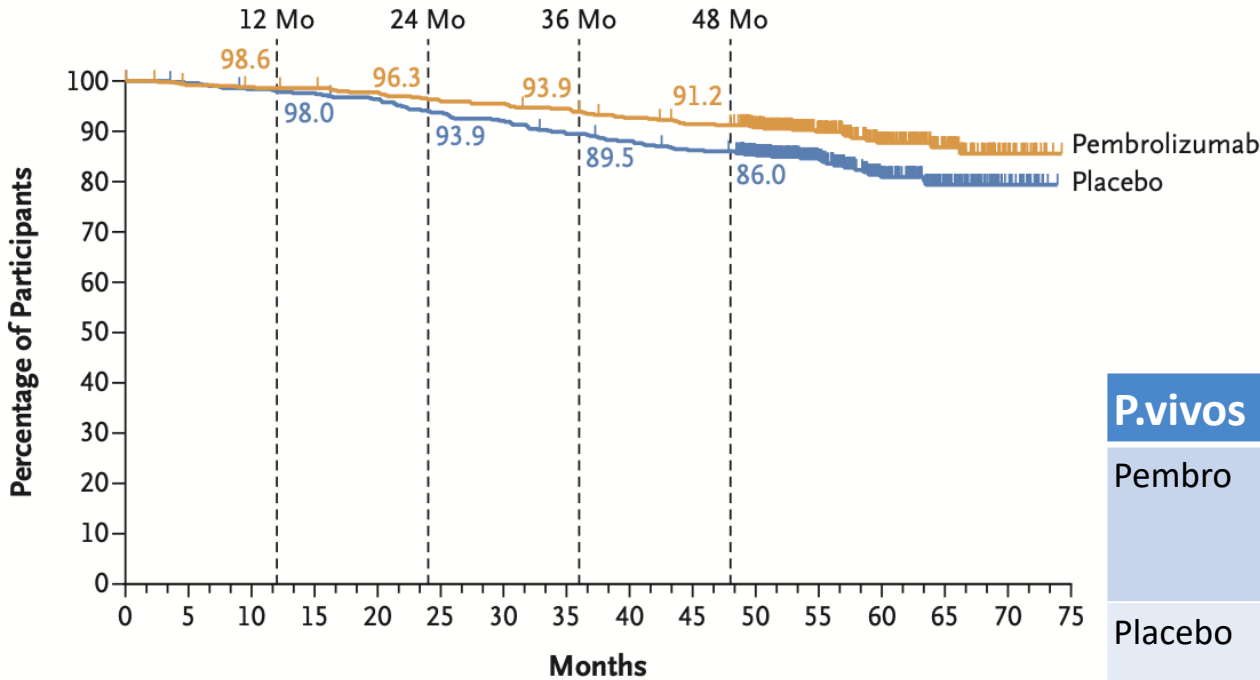
Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma

T.K. Choueiri, P. Tomczak, S.H. Park, B. Venugopal, T. Ferguson, S.N. Symeonides, J. Hajek, Y.-H. Chang, J.-L. Lee, N. Sarwar, N.B. Haas, H. Gurney, P. Sawrycki, M. Mahave, M. Gross-Goupil, T. Zhang, J.M. Burke, G. Doshi, B. Melichar, E. Kopyltsov, A. Alva, S. Oudard, D. Topart, H. Hammers, H. Kitamura, D.F. McDermott, A. Silva, E. Winkquist, J. Cornell, A. Elfiky, J.E. Burgents, R.F. Perini, and T. Powles, for the KEYNOTE-564 Investigators*

Resultados SG

Se observó una mejora significativa de SVG (HC 0,62; IC del 95 %, 0,44 a 0,87;P = 0,005) y 38% menos de riesgo de muerte con pembrolizumab vs placebo.

A Overall Survival in the Intention-to-Treat Population



No. at Risk

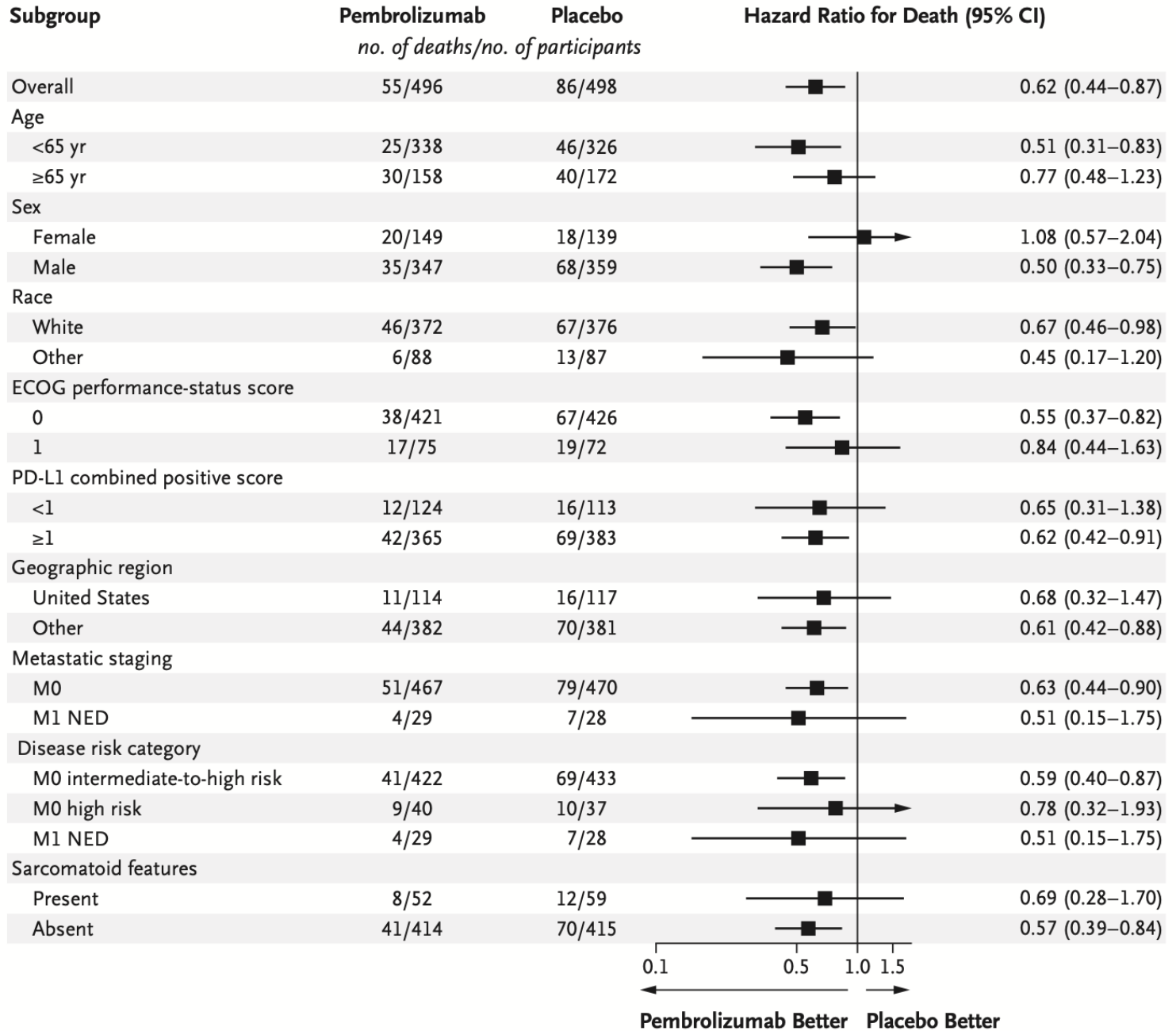
Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

P.vivos	24 meses	36 meses	48 meses
Pembro	96,3 % (IC del 95 %, 94,2 a 97,7)	93,9 % (IC del 95 %, 91,4 a 95,7)	91,2 % (IC del 95 %, 88,3 a 93,4)
Placebo	93,9 % (IC del 95 %, 91,4 a 95,7)	89,5 % (IC del 95 %, 86,4 a 91,9)	86,0 % (IC del 95 %, 82,6 a 88,8)

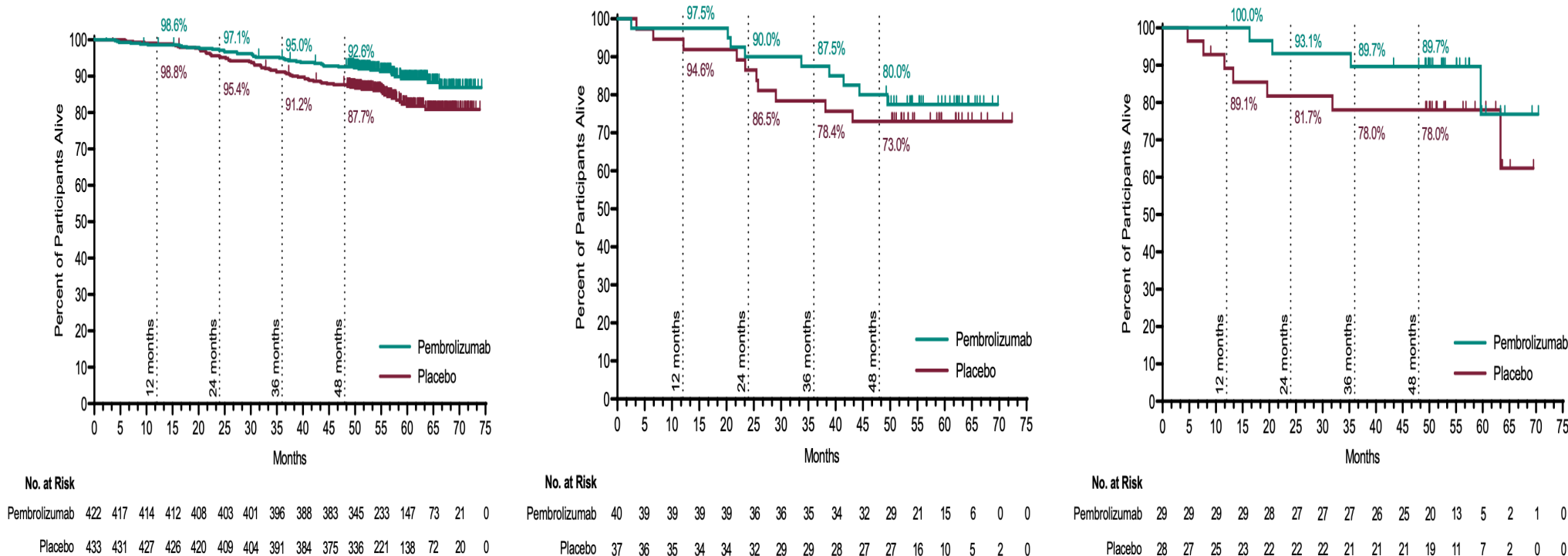
Análisis de subgrupos de SG

N Engl J Med 2024;390:1359-71.DOI:
10.1056/NEJMoa2312695

B Subgroup Analysis for Overall Survival



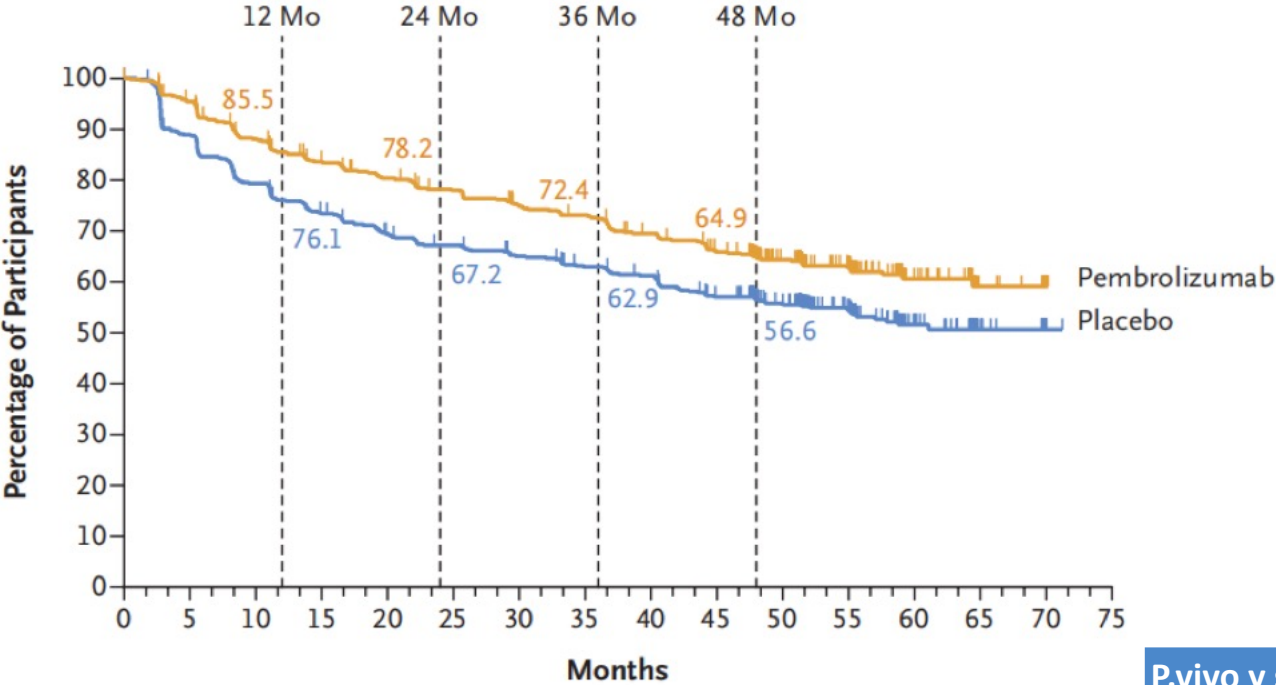
Anal sis SG por grupo de riesgo



	M0 riesgo intermedio a alto de recurrencia	M0 riesgo alto de recurrencia	M1 NED
SVG a los 48 meses	92,6 % vs 87,7 % (HR 0,59; IC del 95 %, 0,40 a 0,87)	80,0% vs 73,0%; (HR, 0,78; IC del 95%, 0,32 a 1,93	89,7% vs 78,0%; HR, 0,51; IC del 95%, 0,15 a 1,75)

Anal  sis SLE

A Disease-free Survival in the Intention-to-Treat Population



Con un seguimiento de 57,2 meses la SVLE a los 24 meses es de 78,3% vs 67,3%; (HR 0,63; IC del 95%, 0,50 a 0,80).

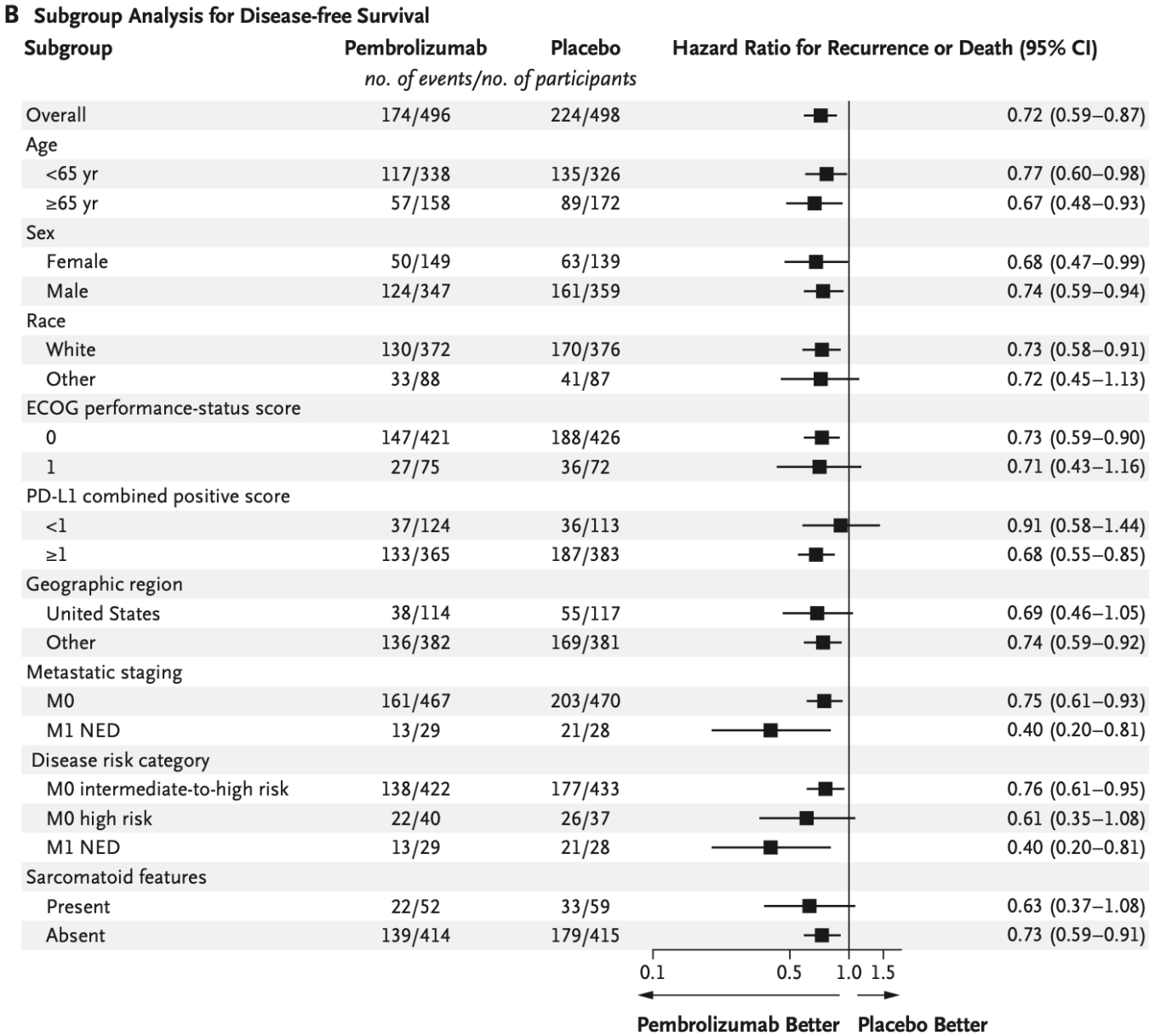
No. at Risk

Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

P.vivo y sin recurrencia	24 meses	36 meses	48 meses
Pembrolizumab	78,2 % (IC del 95 %, 74,2 a 81,6)	72,4 % (IC del 95 %, 68,1 a 76,2)	64,9 % (IC del 95 %, 60,3 a 69,1)
Placebo	67,2 % (IC del 95 %, 62,8 a 71,1)	62,9 % (IC del 95 %, 58,5 a 67,0)	56,6 % (IC del 95 %, 52,0 a 60,9)

Anal  sis de subgrupos de la SLE

N Engl J Med 2024;390:1359-71.DOI:
10.1056/NEJMoa2312695



Terapias sub-siguientes

TERAPIA SUBSIGUIENTE

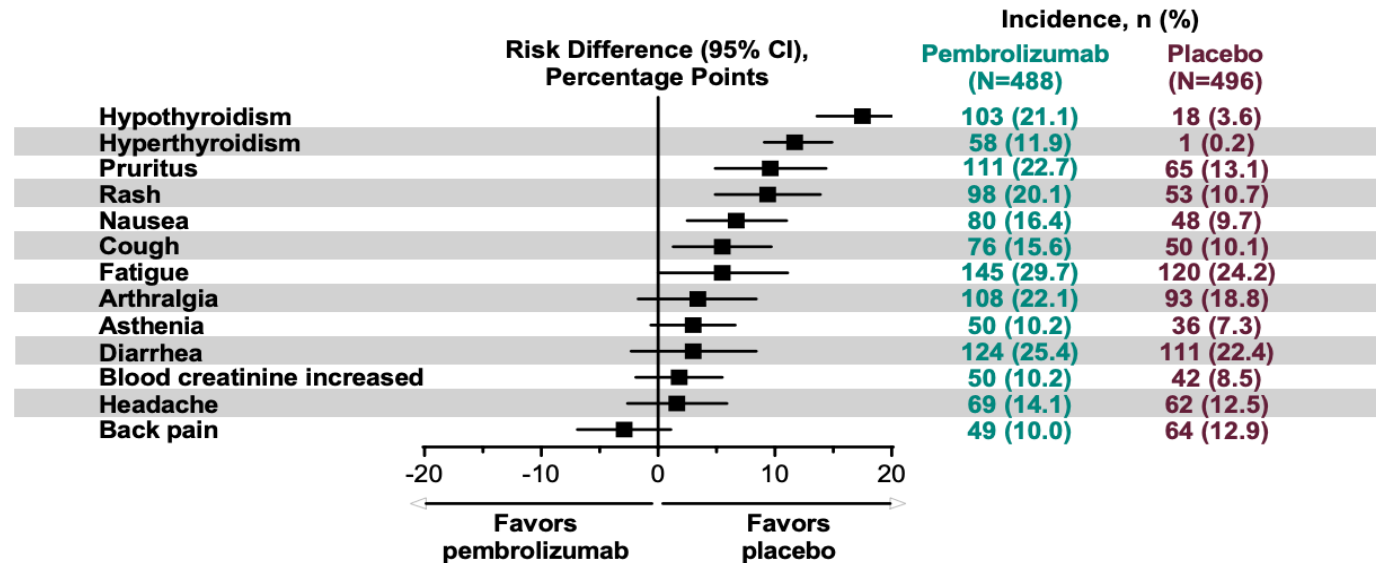
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 498
Total disease-free survival events—no. (%)	174 (35.1)	224 (45.0)
Recurrence*	161 (32.5)	210 (42.2)
Local	25 (5.0)	43 (8.6)
Distant	143 (28.8)	179 (35.9)
Death without documented recurrence	13 (2.6)	14 (2.8)

Table 2. Subsequent Anticancer Therapy for Renal-Cell Carcinoma among Participants Who Received Subsequent Therapy (Intention-to-Treat Population).*

Subsequent Anticancer Therapy	Pembrolizumab (N = 132)	Placebo (N = 172)
	<i>number/total number (percent)</i>	
Drug therapy	105/132 (79.5)	145/172 (84.3)
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy†	43/105 (41.0)	101/145 (69.7)
VEGF- or VEGF receptor–targeted therapy‡	97/105 (92.4)	123/145 (84.8)
Other§	32/105 (30.5)	60/145 (41.4)
Radiation therapy	32/132 (24.2)	34/172 (19.8)
Surgery	36/132 (27.3)	50/172 (29.1)

Seguridad

- Debido a que todos los participantes habían completado o interrumpido el régimen de prueba más de 2 años antes, los hallazgos de seguridad se mantuvieron consistentes con los análisis provisionales previos.



Los EA con la mayor diferencia de riesgo entre el grupo de pembrolizumab y el grupo de placebo

En la población tratada, el 20,7 % vs 2,0 % grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a EA la mayoría de los cuales no fueron graves.

No se produjeron muertes por EA.

Los EA inmunomediados G3 o 4 fueron 8,6 % con pembrolizumab vs 0,6 % con placebo.

Conclusión de los autores

- Tras una mediana de seguimiento de 57,2 meses, el ensayo KEYNOTE-564 reveló una mejora significativa en la supervivencia global (SVG) con la terapia adyuvante en cáncer de riñón. El tratamiento con pembrolizumab se asoció con una reducción del 38 % en el riesgo de muerte en comparación con el placebo, en pacientes con alto riesgo de recurrencia de la enfermedad tras la cirugía. Las curvas de supervivencia para el grupo tratado con pembrolizumab y el grupo placebo comenzaron a separarse a los 15 meses, y esta divergencia continuó extendiéndose más allá de los 2 años de seguimiento.
- Menos participantes en el grupo de pembrolizumab que en el grupo placebo recibieron terapia posterior, lo que probablemente fue un reflejo del beneficio prolongado de la SVLE y menos recaídas con la terapia adyuvante con pembrolizumab. Entre los participantes con recurrencia documentada, el porcentaje de participantes que se sabía que habían recibido alguna terapia posterior fue similar en los dos grupos (79,5% con pembrolizumab y 81,4% con placebo).
- El pembrolizumab adyuvante se asoció con una mayor incidencia de EA de cualquier grado (79,1 % vs 53,0 % con placebo) y de grado 3 o 4 (18,6 % vs 1,2 %). El umbral para un nivel aceptable de efectos tóxicos es mucho más bajo con los tratamientos adyuvantes que con la terapia sistémica para la enfermedad avanzada.
- Un 21,1 % de los pacientes interrumpieron el pembrolizumab debido a un EA, en comparación con 2,2 % en el placebo.

Propuesta de pautado

Adyuvancia con Pembrolizumab:

En pacientes con alto riesgo de recurrencia tras la cirugía, la adyuvancia con pembrolizumab por un año demostró mejorar la sobrevida global con una reducción del riesgo relativo de muerte del 38%. Esta evidencia surge tras una mediana de seguimiento de 57,2 meses del estudio Keynote-564.

- El estudio KEYNOTE-564 es un ensayo fase III, internacional, doble ciego aleatorio a 994 pacientes con CCR de células claras que tenían un alto riesgo (Post nefrectomía total/parcial: Riesgo intermedio/alto pT2, G4, o sarcomatoride N0M0; pT3, cualquier grado N0M0; Alto riesgo: pT4, cualquier G, N0M0, Cualquier pT, cualquier G, N+, M0; Post nefrectomía + Metastasectomía completa: M1 NED) de recurrencia después de la nefrectomía, con o sin metastasectomía (M1 NED, **metastasectomía posterior a 1 año de la nefrectomía**), para recibir pembrolizumab adyuvante (a una dosis de 200 mg c/3 semanas) vs placebo por 17 ciclos (aproximadamente 1 año). Los pacientes se incluyeron hasta 12 semanas después de la nefrectomía. (N Engl J Med. 2021;385(8):683, Lancet Oncol. 2022;23(9):1133, *N Engl J Med* 2024;390:1359-1371.)
- Con una mediana de seguimiento de ~~30 meses~~, **57,2 meses** pembrolizumab mejoró la SVLE en comparación con el placebo en toda la población del estudio (la mediana no ha sido alcanzada, tasa de SVLE a los 2 años es de ~~75,2% vs 65,5 %, HR 0,63, IC del 95 % 0,50-0,80~~). ~~Este beneficio en SVLE fue más pronunciado en los pacientes M1 NED HR 0,28 (IC del 95 % 0,12-0,66)~~ **78,3% vs 67,3%; (HR 0,63; IC del 95%, 0,50 a 0,80).**
- ~~• Al momento de la publicación, los datos en sobrevida global se encuentran inmaduros.~~
- **Se observó una mejora significativa en la SG con pembrolizumab en comparación con el placebo (HR 0,62; IC del 95 % 0,44 a 0,87; p = 0,005). La SG estimada a los 48 meses fue del 91,2 % en el grupo de pembrolizumab, en comparación con el 86,0 % en el grupo de placebo.**
- Las tasas de toxicidad relacionadas con el tratamiento de grado ≥ 3 fueron más altas con pembrolizumab que con placebo (19% vs 1%), sin que se observaran nuevos perfiles de toxicidad. Los EA más comunes en los dos grupos fueron fatiga (en el 29,7 % vs 24,2 % placebo), diarrea (en el 25,4 % y el 22,4 %) prurito (en 22,7% y 13,1%) y artralgias (en 22,1% y 18,8%). No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.
- La observación sigue siendo una estrategia razonable en esta población de pacientes.
- Con estos datos el Pembrolizumab adyuvante es **el nuevo estándar de tratamiento** ~~puede ser una opción a considerar~~ en pacientes con CCR de riesgo **intermedio**-alto o pacientes M1 NED; ~~luego de un cuidadoso asesoramiento sobre los datos inmaduros en sobrevida global y los posibles eventos adversos a largo plazo. De tomarse por esta opción, el tratamiento debe iniciarse dentro de las 12 semanas posteriores a la cirugía.~~

Cáncer de riñón metastásico:

- CLEAR



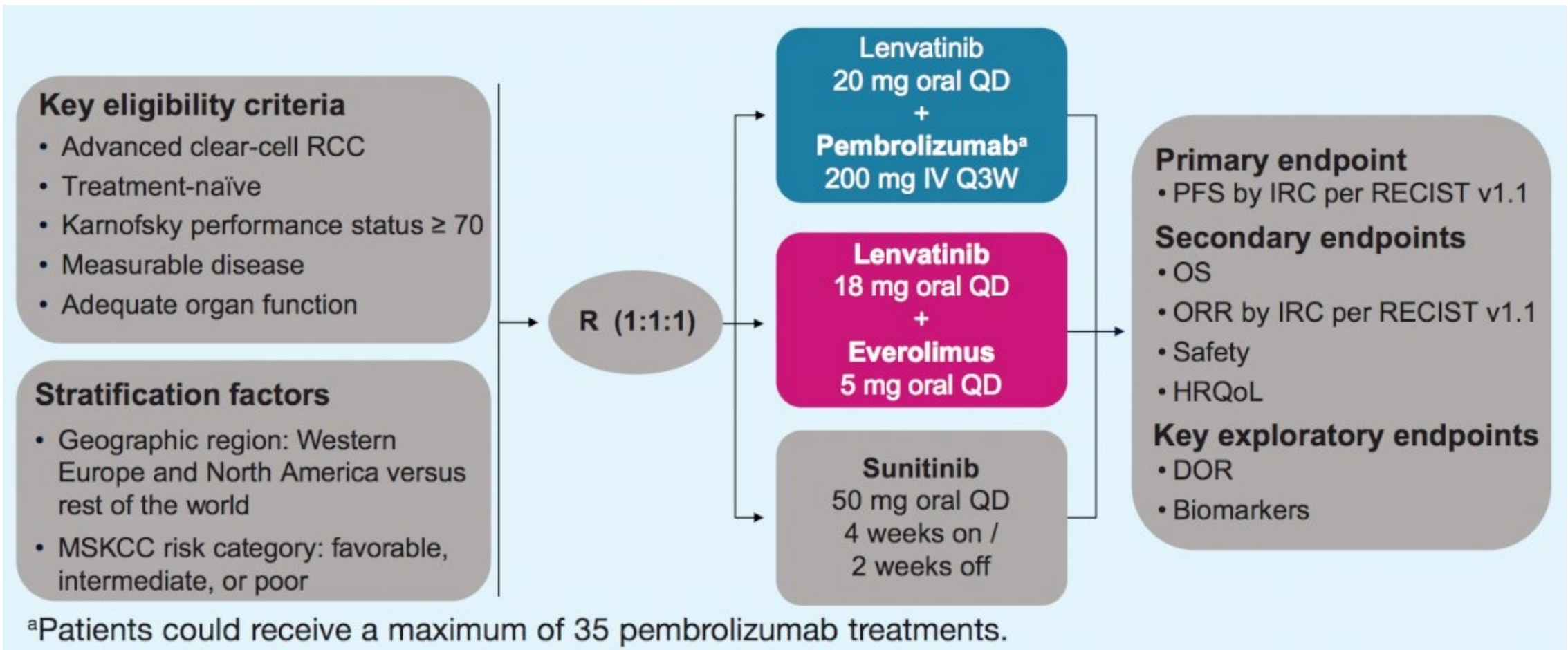
CLEAR Actualización

⑥ Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study

Robert J. Motzer, MD¹ ; Camillo Porta, MD^{2,3}; Masatoshi Eto, MD⁴; Thomas Powles, MD⁵ ; Viktor Grünwald, MD⁶ ; Thomas E. Hutson, MD⁷ ; Boris Alekseev, MD⁸; Sun Young Rha, MD⁹ ; Jaime Merchan, MD¹⁰ ; Jeffrey C. Goh, MD¹¹ ; Aly-Khan A. Lalani, MD¹² ; Ugo De Giorgi, MD¹³ ; Bohuslav Melichar, MD¹⁴; Sung-Hoo Hong, MD¹⁵ ; Howard Gurney, MD¹⁶ ; María José Méndez-Vidal, MD¹⁷ ; Evgeny Kopyltsov, MD¹⁸; Sergei Tjulandin, MD¹⁹ ; Teresa Alonso Gordo, MD²⁰ ; Vadim Kozlov, MD²¹; Anna Alyasova, MD²²; Eric Winkler, MD²³ ; Pablo Maroto, MD²⁴; Miso Kim, MD²⁵ ; Avivit Peer, MD²⁶; Giuseppe Procopio, MD²⁷ ; Toshio Takagi, MD²⁸; Shirley Wong, MD²⁹; Jens Bedke, MD³⁰ ; Manuela Schmidinger, MD³¹; Karla Rodriguez-Lopez, MD³²; Joseph Burgents, PhD³³; Cixin He, PhD³⁴; Chinyere E. Okpara, PhD³⁵ ; Jodi McKenzie, PhD³⁴ ; and Toni K. Choueiri, MD³⁶ ; for the CLEAR Trial Investigators

- Actualización de sobrevida global del estudio CLEAR, ensayo clínico fase III aleatorizado y multicéntrico que evaluó el uso de Lenvatinib más Pembrolizumab vs. Sunitinib en primera línea en pacientes con CCR avanzado.
- Fue publicado el 16 de enero del 2024 en la Journal of Clinical Oncology

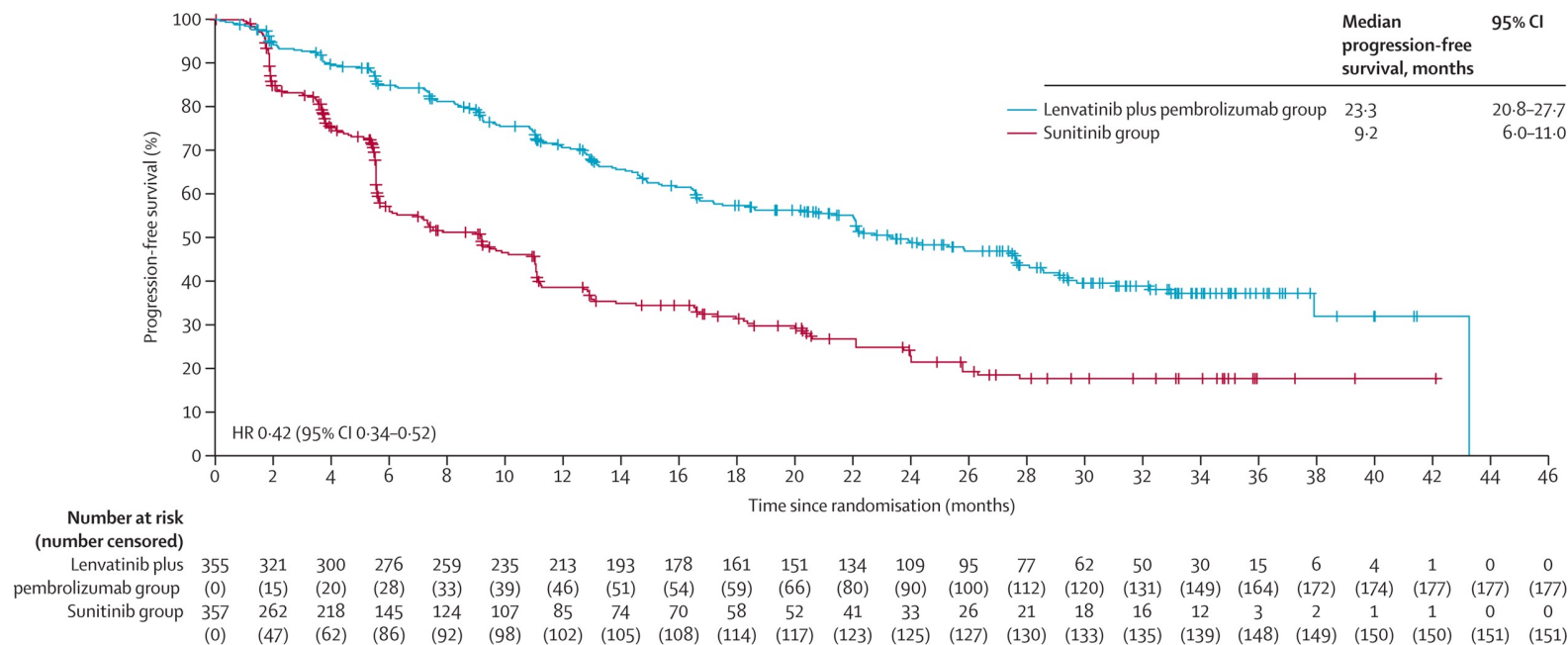
Diseño del Estudio



Recordemos: Características de la población

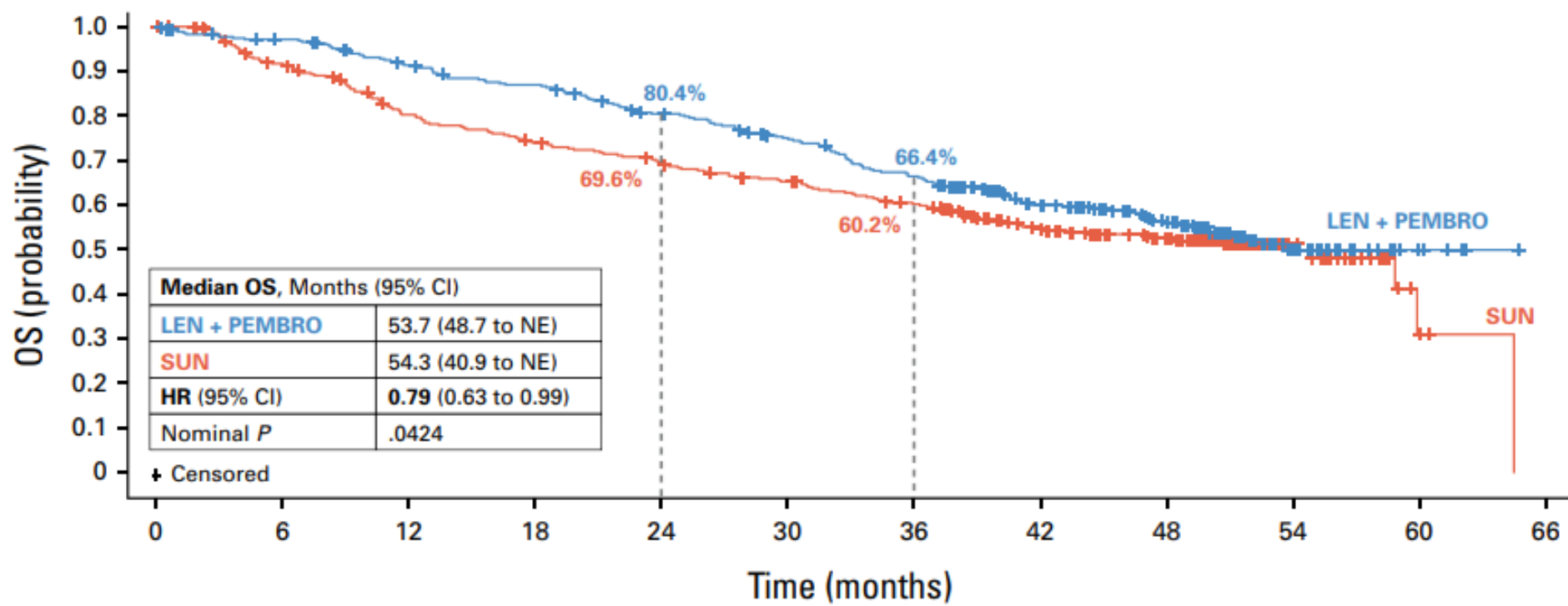
Parameter ^a	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 355)	Sunitinib (n = 357)
Age, years, median (range)	64 (34-88)	61 (29-82)
Geographic region, No. (%)		
Western Europe or North America	198 (55.8)	199 (55.7)
Rest of the world	157 (44.2)	158 (44.3)
MSKCC prognostic risk group, ^b No. (%)		
Favorable	96 (27.0)	97 (27.2)
Intermediate	227 (63.9)	228 (63.9)
Poor	32 (9.0)	32 (9.0)
IMDC risk group, ^c No. (%)		
Favorable	110 (31.0)	124 (34.7)
Intermediate	210 (59.2)	192 (53.8)
Poor	33 (9.3)	37 (10.4)
Sarcomatoid features, No. (%)	28 (7.9)	21 (5.9)
PD-L1 expression, ^d No. (%)		
≥1	107 (30.1)	119 (33.3)
<1	112 (31.5)	103 (28.9)
Not available	136 (38.3)	135 (37.8)
Previous nephrectomy, No. (%)	262 (73.8)	275 (77.0)

Recordemos: Ultima actualización (SLP y TRO)



En marzo de 2023 se actualizaron los datos de SLP donde se observó una mejoría en la SLP a favor de la combinación (mediana de 23 meses frente a 9 meses, HR 0,42, IC del 95% 0,34-0,52) y un beneficio en la tasa de respuesta objetiva (TRO), con un 71% para Lenvatinib + Pembrolizumab frente a un 36% para sunitinib, con un 17% de respuestas completas frente al 4%

Resultados 2024: Sobrevida Global



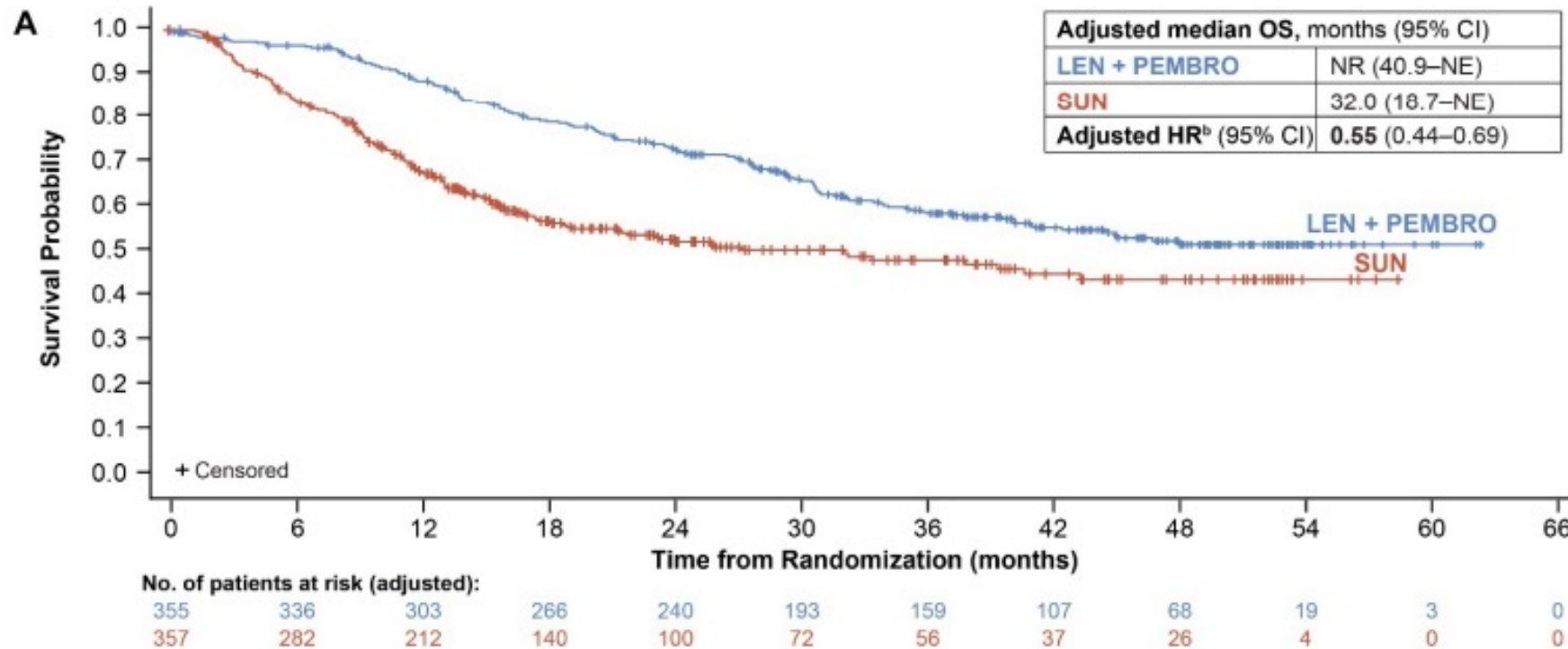
Con una mediana de seguimiento de 49 meses la SGM fue de 53.7 meses (IC de 95% 48-NA) con lenvatinib + pembrolizumab vs. 54.3 meses con sunitinib (IC 95% 40.9-NA).
HR 0.79 (IC 95% 0.63-0.99, *p* 0.042)

Terapias subsecuentes

Parameter	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 355)	Sunitinib (n = 357)
Any subsequent systemic anticancer medication during survival follow-up — n (%)	181 (51.0)	246 (68.9)
Anti-VEGF therapy	163 (45.9)	162 (45.4)
Axitinib	43 (12.1)	47 (13.2)
Bevacizumab	3 (0.8)	0 (0.0)
Cabozantinib	101 (28.5)	107 (30.0)
Lenvatinib	9 (2.5)	19 (5.3)
Pazopanib	30 (8.5)	13 (3.6)
Sorafenib	1 (0.3)	7 (2.0)
Sunitinib	30 (8.5)	30 (8.4)
Tivozanib	1 (0.3)	3 (0.8)
PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitor	56 (15.8)	195 (54.6)

Un menor porcentaje de pacientes en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab (51.0%) recibió tratamientos subsecuentes en comparación con el grupo de sunitinib (68.9%); la proporción de pacientes que recibió inhibidores de PD-1/PD-L1 como terapia subsecuente en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab fue más de tres veces menor que en el grupo de sunitinib (15.8% frente a 54.6%, respectivamente).

SG Ajustada Por Terapias Subsecuentes



Se utilizó una estimación en dos etapas para evaluar el impacto de las terapias subsecuentes.

HR ajustada de SG para lenvatinib más pembrolizumab vs. sunitinib de 0.55 (IC del 95%, 0.44 a 0.69).

Conclusión de los Autores

En el análisis final preestablecido SG, con un tiempo de seguimiento medio de SG de aproximadamente 4 años, lenvatinib más pembrolizumab continuó mostrando una eficacia clínicamente significativa en comparación con sunitinib como tratamiento de primera línea para el carcinoma de células renales avanzado, con un HR de SG de 0.79 (IC del 95%, 0.63 a 0.99) representa una reducción del 21% en el riesgo de muerte. La tasa de SG a 36 meses fue de 66.4% con lenvatinib más pembrolizumab vs. 60.2% con sunitinib, destacando el beneficio sostenido del tratamiento combinado sobre sunitinib. La tasa de respuesta objetiva de 71.3% y el porcentaje de pacientes con una respuesta completa (18.3%) con el tratamiento de lenvatinib más pembrolizumab son notorios. Los resultados de seguridad fueron consistentes con los del análisis principal y con los perfiles de seguridad establecidos de cada monoterapia y de la combinación en pacientes con otros tumores sólidos.

En conclusión, lenvatinib más pembrolizumab logró un beneficio consistente y duradero con un perfil de seguridad manejable en pacientes no tratados previamente con cáncer de riñón metastásico.

Propuesta de pautado

Pembrolizumab + Lenvatinib:

El estudio CLEAR, fase 3, multicéntrico, aleatorizado, evaluó pacientes con CCR avanzado, sin tratamiento previo. 1069 pacientes se aleatorizaron a recibir Lenvatinib 20mg vía oral más Pembrolizumab 200mg i/v cada 21 días con un máximo de 35 ciclos o Lenvatinib 18mg vía oral día más Everolimus 5mg vía oral día en ciclos cada 21 días o Sunitinib 50mg vía oral día cada 4 semanas y 2 semanas sin tratamiento.

De la población se destaca que un 54 a 59% eran de riesgo intermedio, 31 a 34% de riesgo favorable y un 9 a 11% de riesgo pobre. El 5,9 a 7,9 % aproximadamente en cada grupo tenían componente sarcomatoide y un 30% un PDL1 mayor o igual a 1%. El estudio excluía paciente con metástasis activas en el SNC y que recibieran corticoides para esta indicación dentro de las 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (N Engl J Med. 2021;384(14):1289. Epub 2021 Feb 13).

Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 34 meses, en marzo de 2023 se actualizaron los datos de supervivencia libre de progresión (SLP) ~~y tasas de supervivencia global (SG)~~ para Pembrolizumab + Lenvatinib versus Sunitinib. Se observó una mejora en la SLP a favor de la combinación (mediana de 23 meses frente a 9 meses, HR 0,42, IC del 95% 0,34-0,52) y un beneficio en la tasa de respuesta objetiva (TRO), con un 71% para Lenvatinib + Pembrolizumab frente a un 36% para sunitinib, con un 17% de respuestas completas frente al 4% (Lancet Oncol. 2023;24(3):228).

~~En ASCO 2023 (Abstract 4502)~~ **En abril 2024 se publicaron** los datos del análisis final prespecificado de SG, con un seguimiento de 4 años ~~(pendiente de publicación a texto completo en el momento de revisión en febrero 2024)~~. Se alcanzaron las medianas de SG, siendo de 53,7 meses (48,7-NE) para el grupo de Lenvatinib Pembrolizumab y de 54,3 meses (40,9-NE) para el grupo de Sunitinib (HR 0,79, IC del 95% 0,63-0,99). Es importante tener en cuenta que, **la mediana de SG para sunitinib en este estudio es superior al histórico conocido para la droga en 1ra línea (26,4 meses)** y estos resultados podrían ser influenciados por las líneas de tratamientos posteriores en ambos grupos de pacientes. Se reporta que un 51% (181/355) de los pacientes del grupo de Lenvatinib-Pembrolizumab recibieron terapias posteriores, en comparación con el 68,9% (246/357) del grupo de Sunitinib, y de estos últimos, el 54,6% recibió inhibidores de puntos de control inmunitario.

El análisis final de SG, ajustado para los tratamientos subsiguientes, mostró un fuerte beneficio de la combinación de Lenvatinib + Pembrolizumab en comparación con Sunitinib, con un HR de 0,55 y un IC del 95% de 0,44-0,69.

Al analizar la SG por grupos de riesgo, se observó que en los pacientes de riesgo favorable no hubo beneficio con el tratamiento combinado en comparación con Sunitinib (HR 0,94, IC del 95% 0,58-1,52), pero sí se observó un beneficio en los pacientes de riesgo intermedio + bajo (HR 0,74, IC del 95% 0,57-0,96).

Se reportó que los efectos adversos de grado 3 o superior se presentaron en un 82,4% del grupo de Lenvatinib-Pembrolizumab y en un 71% de los que recibieron Sunitinib, siendo la hipertensión arterial (HTA) y la diarrea los más frecuentes

Cáncer de riñón metastásico:

- 1ra línea: Nivolumab-Cabozantinib (Actualización CheckMate 9ER)



CheckMate 9ER: Actualización

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

T.K. Choueiri, T. Powles, M. Burotto, B. Escudier, M.T. Bourlon, B. Zurawski, V.M. Oyervides Juárez, J.J. Hsieh, U. Basso, A.Y. Shah, C. Suárez, A. Hamzaj, J.C. Goh, C. Barrios, M. Richardet, C. Porta, R. Kowalyszyn, J.P. Feregrino, J. Żołnierek, D. Pook, E.R. Kessler, Y. Tomita, R. Mizuno, J. Bedke, J. Zhang, M.A. Maurer, B. Simsek, F. Ejzykowicz, G.M. Schwab, A.B. Apolo, and R.J. Motzer, for the CheckMate 9ER Investigators*

Check Mate 9ER: estudio fase III, abierto y multicentrico que aleatorizó a 651 pacientes en una proporción 1:1 a recibir Nivolumab más cabozantinib vs sunitinib en pacientes con CCR metastásico sin tratamiento previo.

EP1rio: SLP

EP2rio: SG, TR, Seguridad,

Diseño del estudio

DISEÑO DEL ESTUDIO: Entre septiembre de 2017 y mayo de 2019, un total de 651 pacientes fueron aleatorizados en 125 sitios en 18 países.

Se estratificaron según:

- Puntuación IMDC
-0 favorable vs
-1-2 intermedio vs
-3- 6 pobre.
- Región geográfica
- Expresión PD-1 PD-L1
≥1 % vs
<1 % vs
indeterminado

Aleatorización
n:651 pacientes
1:1

n:323
Nivolumab 240 mg
c/2 semanas iv
más cabozantinib
40 mg/día vo.

vs

n:328
Sunitinib 50 mg/día vo
durante 4 semanas,
seguido de 2 semanas
de descanso (ciclo de
6 semanas).

Hasta la progresión
de la enfermedad o
efectos tóxicos
inaceptables, con
una duración
máxima de 2 años
de tratamiento con
nivolumab

Recordamos: Características de la población

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Nivolumab plus Cabozantinib (N = 323)	Sunitinib (N = 328)
Age		
Median (range) — yr	62 (29–90)	61 (28–86)
<65 yr — no. (%)	191 (59.1)	210 (64.0)
≥65 yr — no. (%)	132 (40.9)	118 (36.0)
Sex — no. (%)		
Male	249 (77.1)	232 (70.7)
Female	74 (22.9)	96 (29.3)
Geographic region — no. (%)		
United States or Europe	158 (48.9)	161 (49.1)
Rest of the world	165 (51.1)	167 (50.9)
Karnofsky performance-status score — no. (%) [†]		
90 or 100	257 (79.6)	241 (73.5)
70 or 80	66 (20.4)	85 (25.9)
Not reported	0	2 (0.6)
IMDC prognostic risk score — no. (%)		
Favorable: 0	74 (22.9)	72 (22.0)
Intermediate: 1 or 2	188 (58.2)	188 (57.3)
Poor: 3–6	61 (18.9)	68 (20.7)
Tumor PD-L1 expression — no. (%)		
≥1%	83 (25.7)	83 (25.3)
<1% or indeterminate	240 (74.3)	245 (74.7)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Nivolumab plus Cabozantinib (N = 323)	Sunitinib (N = 328)
Tumor PD-L1 expression — no. (%)		
≥1%	83 (25.7)	83 (25.3)
<1% or indeterminate	240 (74.3)	245 (74.7)
Sarcomatoid features — no./total no. (%) [‡]		
Yes	34/313 (10.9)	41/319 (12.9)
No	279/313 (89.1)	278/319 (87.1)
Previous radiotherapy — no. (%)	46 (14.2)	45 (13.7)
Previous nephrectomy — no. (%)	222 (68.7)	233 (71.0)
No. of sites with target or nontarget lesions — no. (%) [§]		
1	63 (19.5)	69 (21.0)
≥2	259 (80.2)	256 (78.0)
Most common sites of metastasis — no. (%)		
Lung	238 (73.7)	249 (75.9)
Lymph node	130 (40.2)	131 (39.9)
Bone	78 (24.1)	72 (22.0)
Liver	73 (22.6)	53 (16.2)
Adrenal gland	36 (11.1)	36 (11.0)

CheckMate 9ER: Actualización



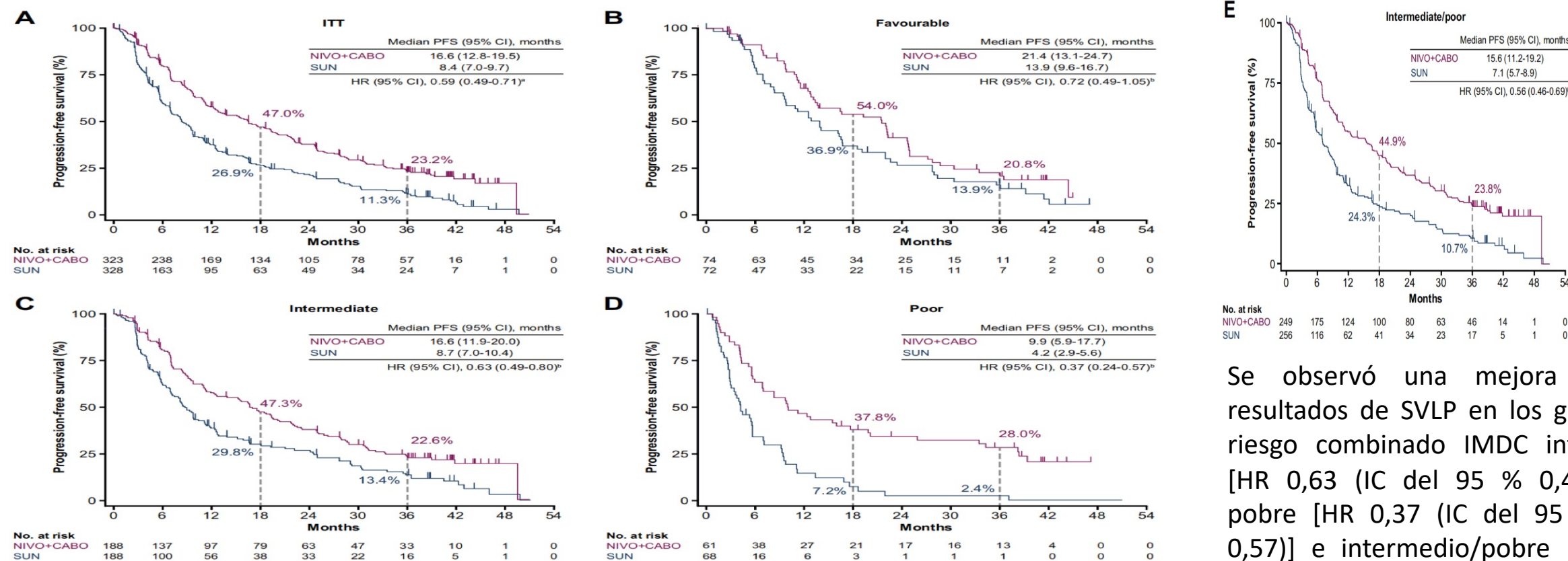
ORIGINAL RESEARCH

Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial[☆]

T. Powles^{1,2*}, M. Burotto³, B. Escudier⁴, A. B. Apolo⁵, M. T. Bourlon⁶, A. Y. Shah⁷, C. Suárez⁸, C. Porta^{9†}, C. H. Barrios¹⁰, M. Richardet¹¹, H. Gurney¹², E. R. Kessler¹³, Y. Tomita¹⁴, J. Bedke^{15‡}, S. George¹⁶, C. Scheffold¹⁷, P. Wang¹⁸, V. Fedorov¹⁸, R. J. Motzer^{19§} & T. K. Choueiri^{20,21§}

Seguimiento a 44 meses

Resultados SLP por grupo de riesgo IMDC



Se observó una mejora en los resultados de SVLP en los grupos de riesgo combinado IMDC intermedio [HR 0,63 (IC del 95 % 0,49-0,80)], pobre [HR 0,37 (IC del 95 % 0,24-0,57)] e intermedio/pobre [HR 0,56 (IC del 95 % 0,46-0,69)], con una tendencia a favorecer NIVO + CABO con el grupo de riesgo favorable [HR 0,72 (IC del 95 % 0,49-1,05)].

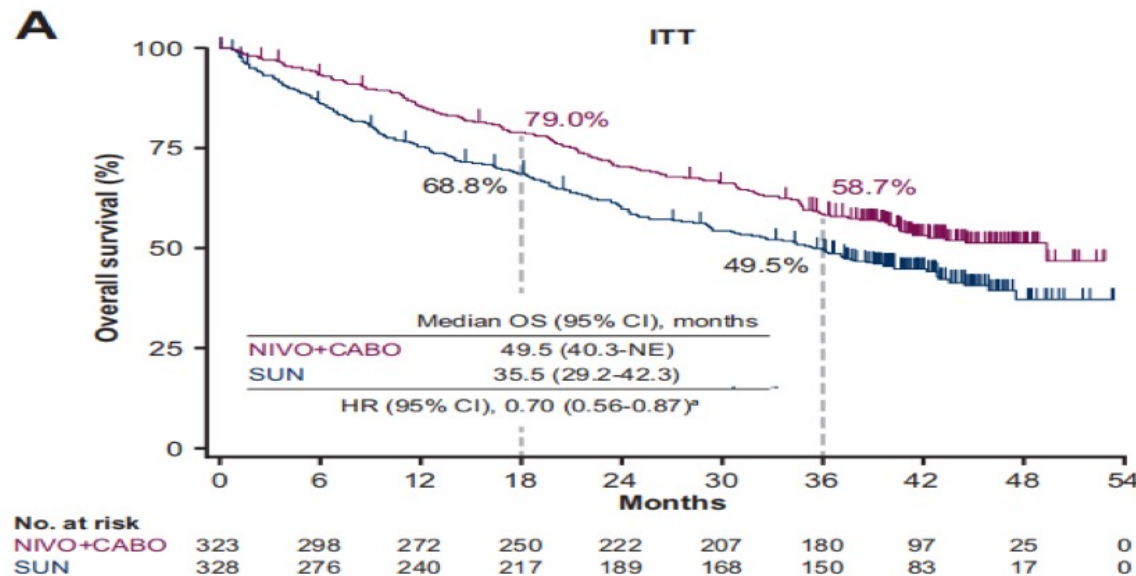
Resultados TRO

La TRO mejoró con NIVO + CABO 56,0 % vs 28,0 % con SUN en la población ITT y en todos los subgrupos de riesgo del IMDC, en particular en el grupo combinado de riesgo intermedio/alto.

Table 1. Confirmed ORR, confirmed best overall response and time to and duration of response in the ITT population and by IMDC risk group (IRT)

Outcome	ITT population		IMDC risk category							
			Favourable		Intermediate		Poor		Intermediate/poor	
	NIVO + CABO (N = 323)	SUN (N = 328)	NIVO + CABO (n = 74)	SUN (n = 72)	NIVO + CABO (n = 188)	SUN (n = 188)	NIVO + CABO (n = 61)	SUN (n = 68)	NIVO + CABO (n = 249)	SUN (n = 256)
Confirmed ORR (95% CI), %	56.0 (50.4-61.5)	28.0 (23.3-33.2)	67.6 (55.7-78.0)	45.8 (34.0-58.0)	56.4 (49.0-63.6)	27.7 (21.4-34.6)	41.0 (28.6-54.3)	10.3 (4.2-20.1)	52.6 (46.2-58.9)	23.0 (18.0-28.7)
Complete response	43 (13.3)	16 (4.9)	12 (16.2)	7 (9.7)	28 (14.9)	8 (4.3)	3 (4.9)	1 (1.5)	31 (12.4)	9 (3.5)
Partial response	138 (42.7)	76 (23.2)	38 (51.4)	26 (36.1)	78 (41.5)	44 (23.4)	22 (36.1)	6 (8.8)	100 (40.2)	50 (19.5)
Stable disease	103 (31.9)	135 (41.2)	22 (29.7)	28 (38.9)	56 (29.8)	80 (42.6)	25 (41.0)	27 (39.7)	81 (32.5)	107 (41.8)
Progressive disease	21 (6.5)	46 (14.0)	2 (2.7)	2 (2.8)	15 (8.0)	29 (15.4)	4 (6.6)	15 (22.1)	19 (7.6)	44 (17.2)
Unable to determine or not reported	18 (5.6)	55 (16.8)	0	9 (12.5)	11 (5.9)	27 (14.4)	7 (11.5)	19 (27.9)	18 (7.2)	46 (18.0)
Median time to response (range), months ^{a,b}	2.8 (1.0-24.4)	4.3 (1.7-30.4)	2.8 (1.5-24.4)	4.2 (1.7-30.4)	2.8 (1.0-22.2)	5.4 (1.7-18.1)	3.3 (2.4-11.4)	3.1 (2.8-12.4)	2.8 (1.0-22.2)	4.4 (1.7-18.1)
Median duration of response (95% CI), months ^{a,b,c}	22.1 (18.0-26.0)	16.1 (11.1-19.4)	19.8 (16.7-23.2)	17.8 (11.1-19.4)	22.9 (16.6-28.2)	19.3 (8.7-27.8)	35.9 (12.8-NE)	4.9 (2.8-9.5)	24.6 (17.5-31.3)	13.8 (7.1-24.7)

Resultados SG por grupo de riesgo IMDC

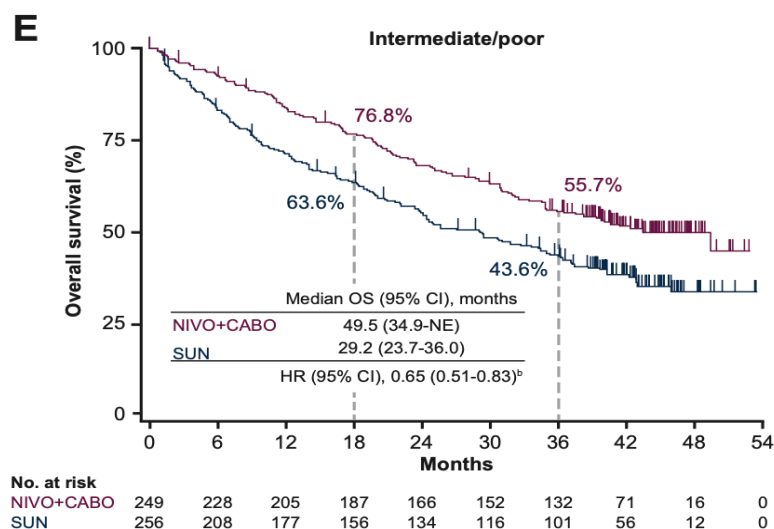
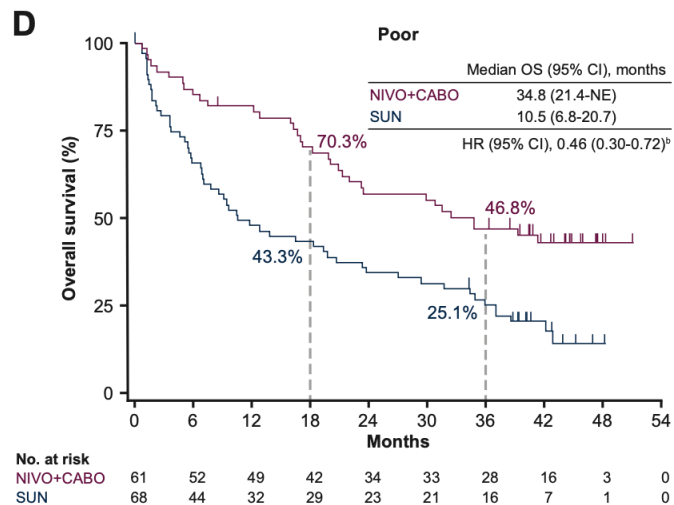
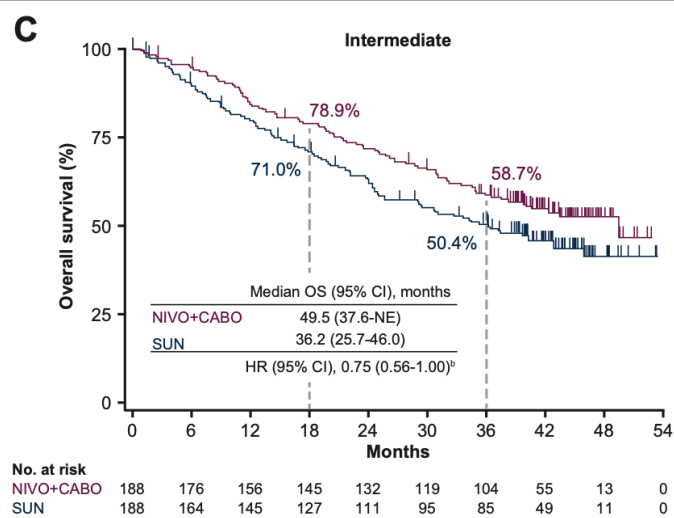
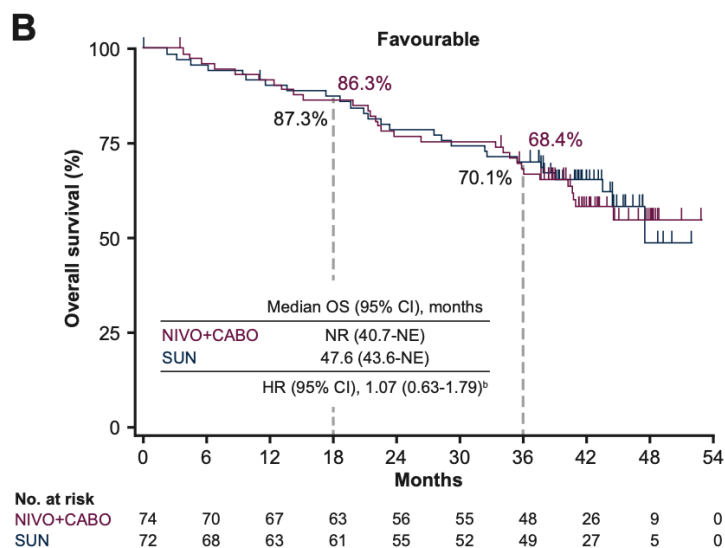


La Tasa SG a los 36 meses fue del 58,7% NIVO + CABO vs 49,5 % con SUN para la ITT.

También se observó una mejora de la SG en los grupos de riesgo intermedio, pobre e intermedio/pobre combinado.

No se observaron diferencias en los resultados de SG en el grupo de riesgo favorable

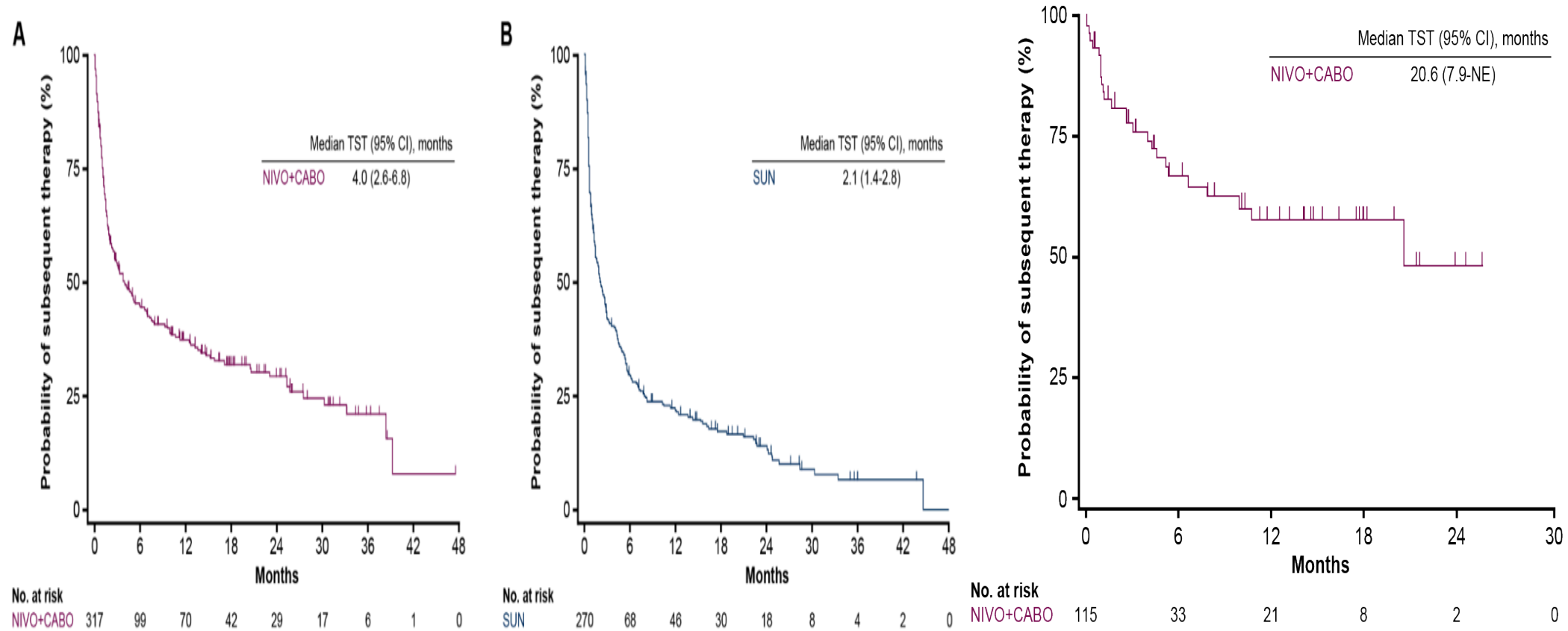
Resultados SG por grupo de riesgo IMDC



Terapias subsecuentes

Therapy ^a	ITT population	
	NIVO + CABO (N = 323)	SUN (N = 328)
Any subsequent therapy ^b	116 (35.9)	148 (45.1)
Any subsequent systemic therapy	81 (25.1)	133 (40.5)
Any PD-(L)1 inhibitor	21 (6.5)	101 (30.8)
Nivolumab	17 (5.3)	93 (28.4)
Pembrolizumab	7 (2.2)	7 (2.1)
Atezolizumab	0	1 (0.3)
Durvalumab	0	4 (1.2)
Any CTLA-4 inhibitor	8 (2.5)	20 (6.1)
Ipilimumab	8 (2.5)	19 (5.8)
Tremelimumab	0	1 (0.3)
Any VEGF(R) inhibitor	69 (21.4)	63 (19.2)
Axitinib	29 (9.0)	20 (6.1)
Sunitinib	21 (6.5)	8 (2.4)
Pazopanib	13 (4.0)	8 (2.4)
Lenvatinib	10 (3.1)	3 (0.9)
Cabozantinib	7 (2.2)	30 (9.1)
Sorafenib	2 (0.6)	7 (2.1)
Tivozanib	2 (0.6)	0
Sorafenib tosylate	1 (0.3)	0
Tivozanib hydrochloride monohydrate	0	1 (0.3)

Resultados: tiempo hasta la terapia posterior



El tiempo medio hasta la terapia posterior en todos los pacientes tratados fue de 4,0 meses en el grupo NIVO + CABO vs 2,1 meses en el grupo SUN y de 20,6 meses en pacientes que completaron 2 años de tratamiento con NIVO según el protocolo.

Seguridad

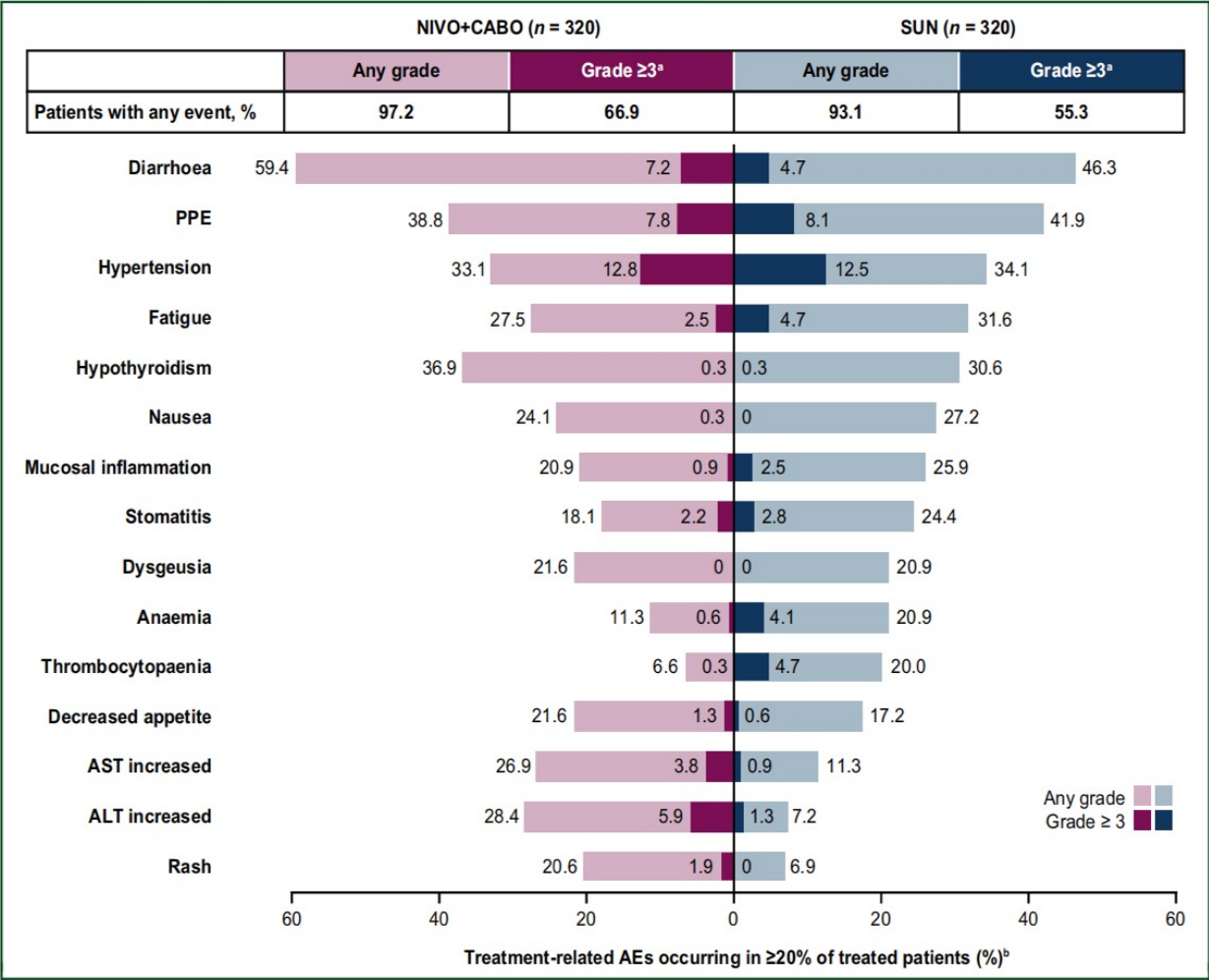


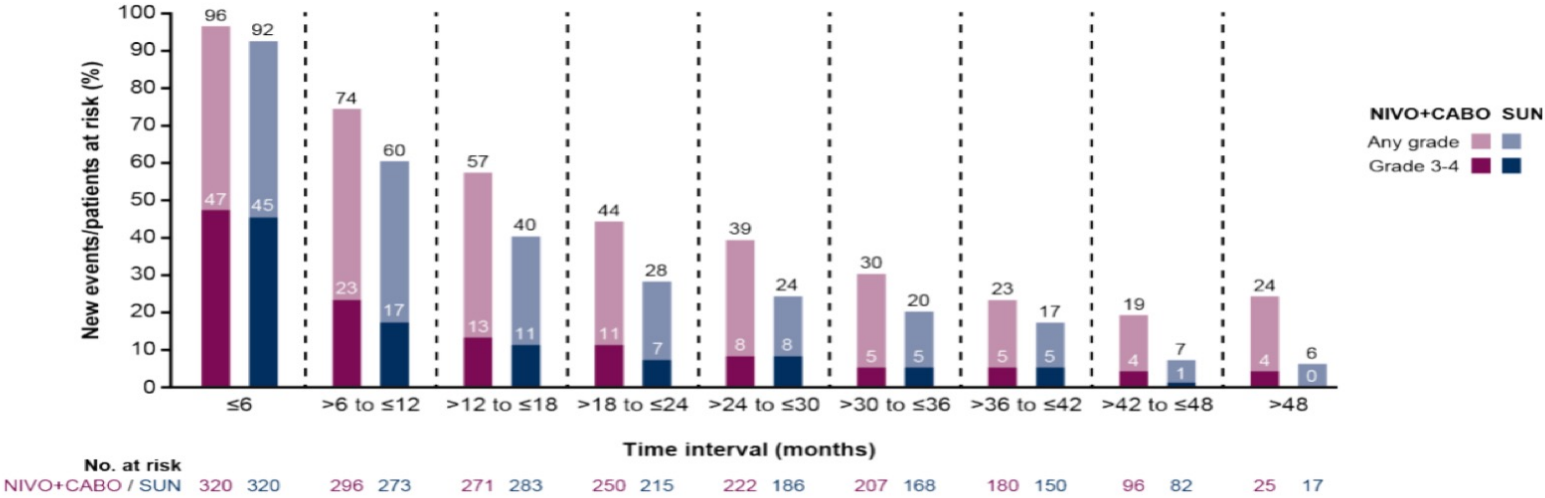
Figure 2. Treatment-related AEs in $\geq 20\%$ of all treated patients

• Los EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado más comunes fueron diarrea 59,4 %, eritrodisestesia palmoplantar 38,8 % e hipotiroidismo 36,9 % en el grupo NIVO + CABO, y diarrea 46,3 %, eritrodisestesia palmoplantar 41,9 % e hipertensión 34,1 % en el grupo SUN

• Los EA relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 más comunes fueron hipertensión 12,8 %, eritrodisestesia palmoplantar 7,8 % y diarrea 7,2 % en el grupo NIVO + CABO, e hipertensión 12,5 % y eritrodisestesia palmoplantar 8,1 % en el grupo SUN.

Seguridad

Supplementary Figure S4. Incidence of treatment-related AEs over time by 6-month interval in all treated patients.



•El 21,9 % (70/320) de los pacientes tratados con NIVO + CABO necesitaron corticosteroides continuos (≥40 mg de prednisona al día o equivalente) para el control del EA

La incidencia de EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado y de grado 3-4 en todos los pacientes tratados en un intervalo de 6 meses disminuyó con el tiempo en ambos brazos y, en general, fue mayor con NIVO + CABO vs SUN.

Los EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado llevaron a la interrupción de cualquiera de las terapias en el 27,5 % de los pacientes en el grupo NIVO + CABO. De estos 6,6 % interrumpió simultáneamente NIVO y CABO, 1,6 % interrumpió NIVO y CABO secuencialmente; mientras que el 9,7 % interrumpió solo NIVO; y el 9,7 % interrumpió solo CABO. El 10,6 % de los pacientes interrumpió SUN.

Conclusión de los autores

- Con un seguimiento extendido (44,0 meses), el tratamiento de primera línea con NIVO + CABO en pacientes con CCRm no tratado previamente siguió manteniendo los beneficios clínicos vs el tratamiento con SUN en los tres criterios de valoración: SVLP, SG y TRO.
- En particular, la mSG en el grupo de NIVO + CABO aumentó 11,8 meses en la población ITT,
- Con el seguimiento más prolongado informado, el perfil de seguridad de NIVO + CABO sigue siendo consistente con el seguimiento previo.
- Las respuestas con NIVO + CABO fueron duraderas, con tRC más altas con NIVO + CABO vs SUN observadas dentro de la población ITT y en todos los grupos de riesgo de IMDC.
- Los resultados de SG y SvLP favorecieron a NIVO + CABO vs SUN en la mayoría de los grupos de riesgo de IMDC excepto para los pacientes en el grupo de riesgo favorable; sin embargo, hubo una tendencia a favorecer a NIVO + CABO para la SVLP.
- En este análisis actualizado, se realizó una evaluación post hoc de los EA relacionados con el tratamiento en un intervalo de 6 meses en todos los pacientes tratados para evaluar la seguridad a lo largo del tiempo. Curiosamente, esta evaluación mostró que la mayor incidencia de los EA relacionados con el tratamiento se produjo durante el período de inicio del tratamiento con NIVO + CABO y disminuyó con el tiempo. Estos datos sugieren que la tolerabilidad con NIVO + CABO puede mejorar con el tiempo.
- En conclusión, la combinación NIVO + CABO sigue demostrando una supervivencia prolongada y una actividad antitumoral duradera frente a SUN en pacientes con CCR metastásicos no tratados e incluidos los subgrupos de riesgo intermedio, alto e intermedio/alto del IMDC.
- Estos resultados siguen respaldando la combinación NIVO + CABO de primera línea como estándar de atención para esta población.

Propuesta de pauta

Nivolumab + Cabozantinib:

- El estudio CheckMate 9ER es un estudio fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, que asignó a 651 pacientes con CCR avanzado sin tratamiento previo a recibir en una proporción 1:1 Nivolumab (240 mg cada 2 semanas 35 meses) más cabozantinib (40 mg una vez al día) vs sunitinib hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables, con una duración máxima de 2 años de tratamiento con nivolumab **continuando con CABO hasta progresión**. Los pacientes se estratificaron según la puntuación de riesgo pronóstico IMDC enfermedad de riesgo favorable, intermedio o pobre, región geográfica y expresión tumoral de PD-L1. (N Engl J Med 2021;384:829-41, Lancet Oncol 2022; 23: 888-98, **ESMO Open. 2024 May;9(5):102994**).
- De la población se destaca que un 58,2% eran de riesgo intermedio, 22.9% de riesgo favorable y 18.9% de riesgo pobre. Un 10 a 12% aproximadamente en cada grupo tenían componente sarcomatoide y un 25% un PDL1 mayor o igual a 1%. El estudio excluía pacientes con metástasis activa del SNC.
- Tras un seguimiento de ~~33 meses~~ **44 meses**, la mediana de SG fue alcanzada en ambos grupos, **siendo de 49.5 meses con la combinación en comparación con 35,5 meses con sunitinib. HR 0.70 [95% CI 0.56- 0.87]**. La mediana en SLP fue de **16,6 meses (12,8-19,8) frente a 8,4 meses (7,0-9,7; HR 0,59 [IC del 95% 0,49-0,71], p<0.0001)**
- En cuanto a la RO según una revisión independiente **fue 56 % con nivolumab más cabozantinib y 28 % con sunitinib (P<0,001) y se produjo una RC en el 13% y 5% respectivamente.**
- Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 más fueron en un 65% para el grupo de la combinación frente a 54% del grupo con sunitinib. Las toxicidades ≥ 3 más relevantes fueron: HTA (13% grupo Nivolumab-Cabozantinib, frente a 12% grupo de sunitinib), eritrodisestesia palma-plantar (8 % para ambos grupos), diarrea (6% y 5% respectivamente) y alteración de ALT y AST en un 5-6% frente a una <1% para sunitinib. **Se reportó una mayor incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento durante el período inicial de la terapia con NIVO + CABO, la cual disminuyó con el tiempo.**

Agenda

Cáncer de riñón metastasico:

- 1ra línea: Nivolumab-Ipilimumab-Cabozantinib. COSMIC 313.



COSMIC 313

- Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, publicado en la NEJM el 11 de Mayo del 2023
- Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad de la combinación de Cabozantinib y Nivolumab Ipilimumab en pacientes con cáncer de riñón avanzado, sin tratamiento previo, de pronóstico intermedio/pobre según la IDMC

ORIGINAL ARTICLE

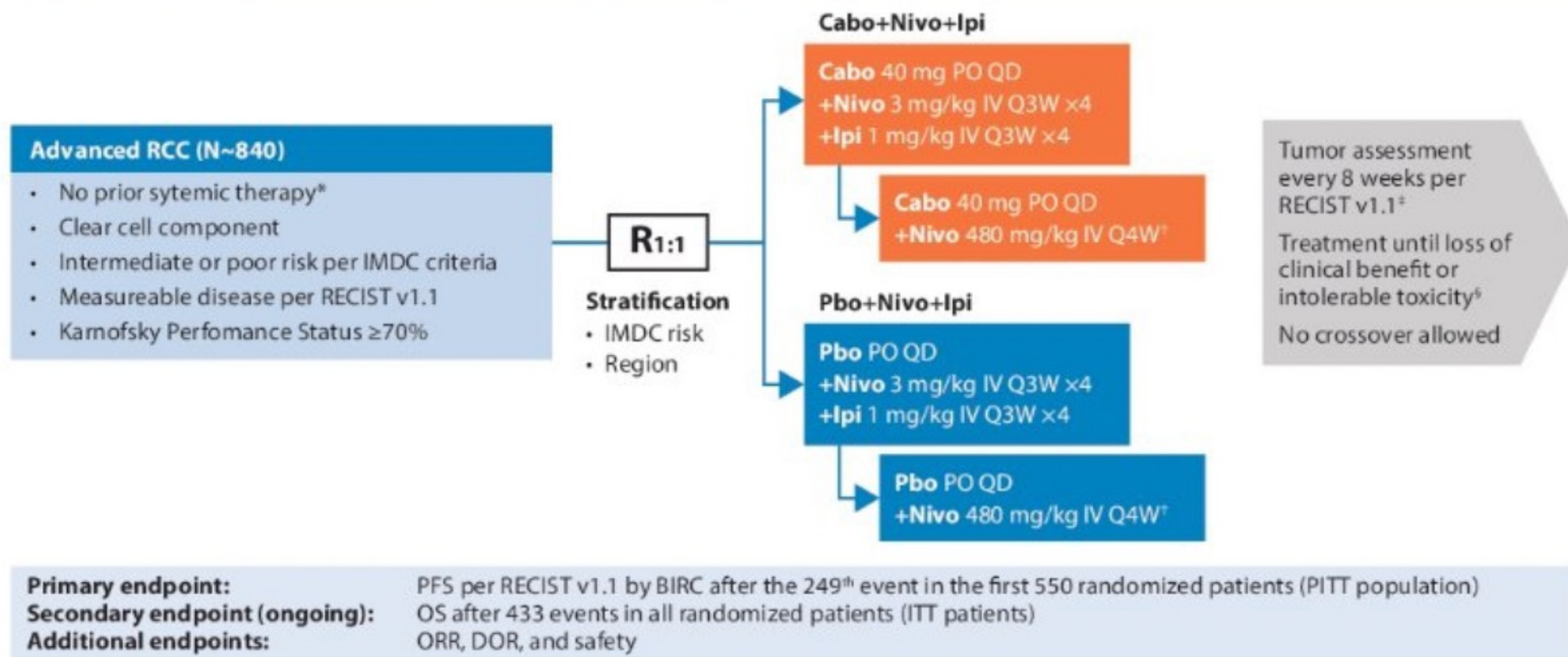
Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma

T.K. Choueiri, T. Powles, L. Albiges, M. Burotto, C. Szczylik, B. Zurawski, E. Yanez Ruiz, M. Maruzzo, A. Suarez Zaizar, L.E. Fein, F.A. Schutz, D.Y.C. Heng, F. Wang, F. Mataveli, Y.-L. Chang, M. van Kooten Losio, C. Suarez, and R.J. Motzer, for the COSMIC-313 Investigators*

Antecedentes

- CheckMate 214 (2018): Demostró un beneficio en SG a favor de Nivolumab Ipilimumab (47 meses) en comparación a Sunitinib (26 meses) en pacientes con CCR avanzado IMDC intermedio/pobre.
- CABOSUN (2018): Demostró beneficio en SG con Cabozantinib (26 meses) vs. Sunitinib (21 meses).
- CheckMate 9ER (2021): Evidenció beneficio a favor de Nivolumab Cabozantinib (37 meses) vs Sunitinib (34 meses).

Diseño



*One prior systemic adjuvant therapy allowed for completely resected RCC and if recurrence occurred ≥ 6 months after the last dose of adjuvant therapy; adjuvant PD-1 or PD-L1 inhibitor in combination with a CTLA-4 inhibitor not permitted. †Nivolumab given for a maximum of 2 years. ‡Tumor assessment (RECIST v1.1) at week 10, then every 8 weeks through week 50, then every 12 weeks thereafter. §Discontinuation of one agent did not mandate discontinuation of all agents.

Análisis Estadístico

- El estudio se diseñó con un N objetivo de 840 pacientes. Dado que el tamaño poblacional requerido para evaluar la SG es mayor que el requerido para valorar la SLP, se decidió valorar la SLP en los primeros 550 pacientes randomizados, lo que permitiría un mayor tiempo de seguimiento en este grupo.
- En esta población se estimó que con 249 eventos (muerte o progresión) se alcanzaría un poder del 90% para detectar un HR de 0.66 en el brazo experimental vs. el brazo control, con un test de log rank con un nivel de significancia establecido en 0.05.

Características de la Población

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Progression-free Survival Population		Intention-to-Treat Population	
	Experimental (N = 276)	Control (N = 274)	Experimental (N = 428)	Control (N = 427)
Median age (range) — yr	61 (29–82)	60 (28–85)	61 (19–85)	60 (28–87)
Sex — no. (%)				
Male	213 (77)	204 (74)	326 (76)	312 (73)
Female	63 (23)	70 (26)	102 (24)	115 (27)
Geographic region — no. (%)				
United States, Canada, Europe, Australia, or New Zealand	195 (71)	192 (70)	278 (65)	278 (65)
Latin America or Asia	81 (29)	82 (30)	150 (35)	149 (35)
Race or ethnic group — no. (%)†				
Asian	19 (7)	26 (9)	29 (7)	33 (8)
Black	1 (<1)	5 (2)	3 (1)	6 (1)
Native American or Alaska Native	2 (1)	6 (2)	4 (1)	10 (2)
White	224 (81)	207 (76)	339 (79)	331 (78)
Multiple	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Other	10 (4)	9 (3)	22 (5)	20 (5)
Not reported	19 (7)	20 (7)	29 (7)	25 (6)

Características de la Población

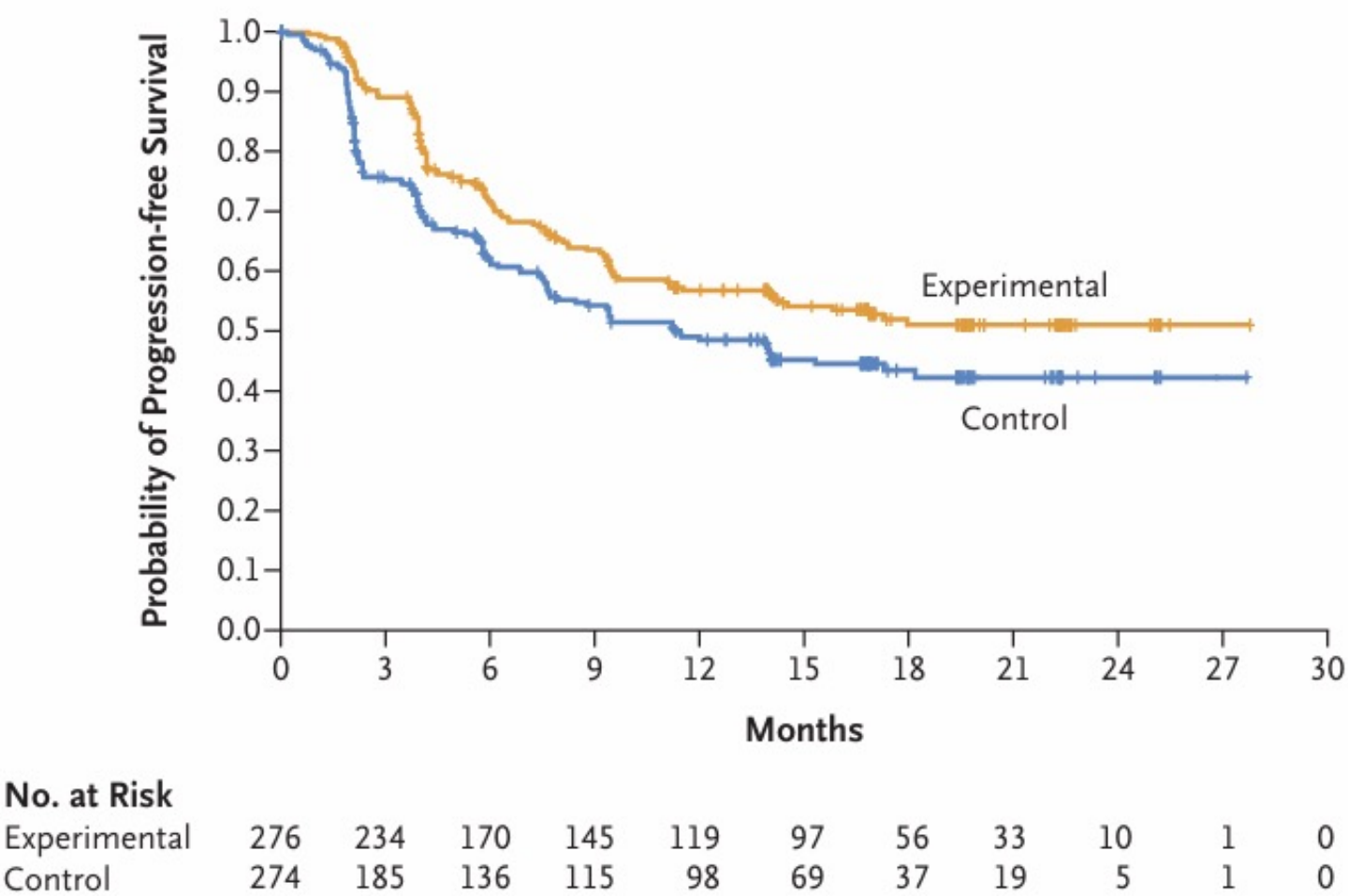
IMDC risk category — no. (%)‡				
Intermediate	209 (76)	208 (76)	321 (75)	321 (75)
Poor	67 (24)	66 (24)	107 (25)	106 (25)
Karnofsky performance-status score — no. (%)§				
90 or 100	162 (59)	178 (65)	251 (59)	269 (63)
70 or 80	113 (41)	95 (35)	174 (41)	157 (37)
<70	0	0	1 (<1)	0
Missing data	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
PD-L1 tumor proportion score — no. (%)¶				
<1%	182 (66)	168 (61)	272 (64)	264 (62)
≥1%	50 (18)	62 (23)	84 (20)	94 (22)
Could not be determined or data were missing	44 (16)	44 (16)	72 (17)	69 (16)
Previous nephrectomy — no. (%)				
	177 (64)	176 (64)	278 (65)	276 (65)
No. of organs with target and nontarget lesions — no. (%)				
1	73 (26)	78 (28)	116 (27)	114 (27)
≥2	201 (73)	194 (71)	308 (72)	309 (72)
Missing data	2 (1)	2 (1)	4 (1)	4 (1)

Características de la Población

Most common sites of target and nontarget lesions — no. (%)||

Lung	180 (65)	186 (68)	277 (65)	282 (66)
Lymph node	130 (47)	119 (43)	203 (47)	185 (43)
Kidney**	109 (39)	100 (36)	168 (39)	155 (36)
Liver	47 (17)	39 (14)	74 (17)	66 (15)
Bone	33 (12)	57 (21)	54 (13)	83 (19)
Adrenal	33 (12)	40 (15)	57 (13)	55 (13)

Resultados SLP



	No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival <i>mo</i>
Experimental	276	116	NR (14.0–NE)
Control	274	133	11.3 (7.7–18.2)

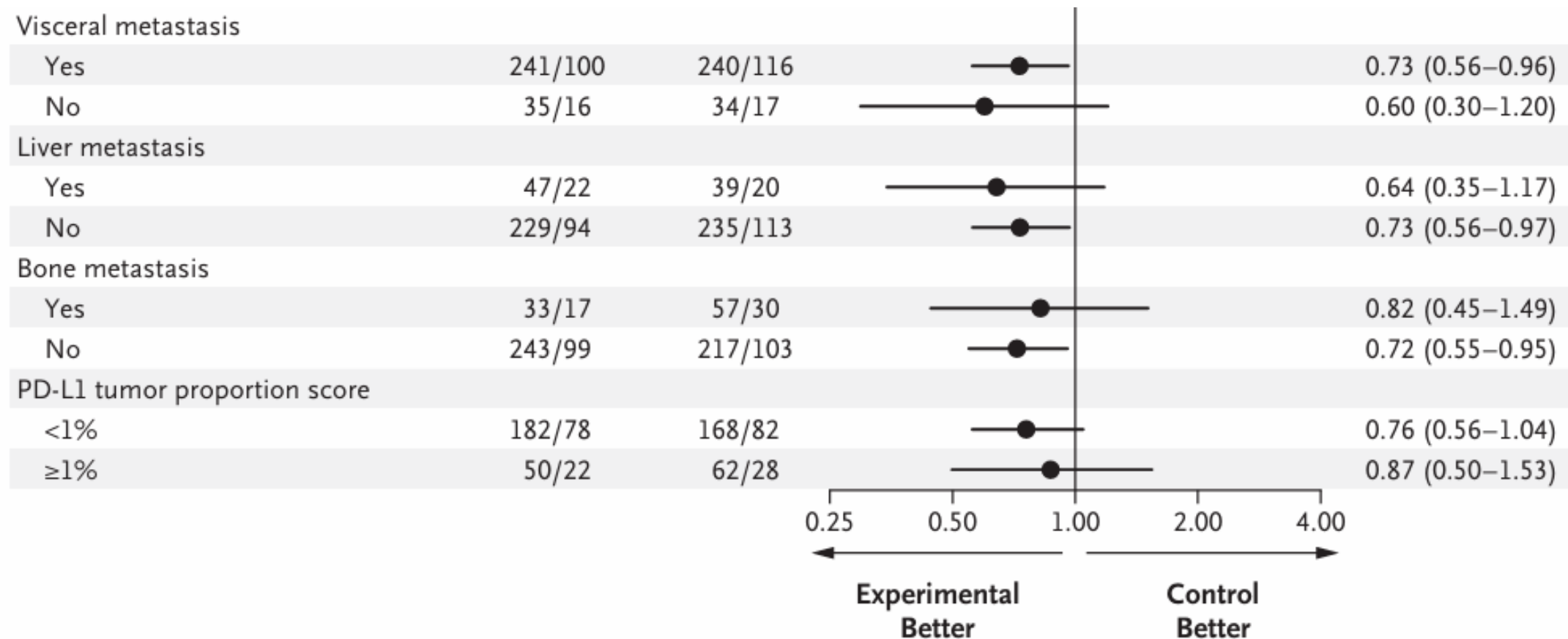
Hazard ratio for disease progression or death, 0.73 (95% CI, 0.57–0.94)
P=0.01

SLP a los 12 meses de **57%** (IC de 95% 50-63%) en el brazo experimental vs. **49%** (IC 95% 42-55%) en el grupo control. **P=0.01**

Análisis de Subgrupos

Subgroup	Experimental <i>no. of patients/no. of events</i>	Control <i>no. of patients/no. of events</i>	Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)	
All patients	276/116	274/133		0.73 (0.57–0.94)
Age				
<65 yr	180/73	186/91		0.68 (0.50–0.93)
≥65 yr	96/43	88/42		0.81 (0.53–1.24)
Sex				
Male	213/87	204/97		0.72 (0.54–0.96)
Female	63/29	70/36		0.74 (0.45–1.21)
Geographic region				
United States, Canada, Europe, Australia, or New Zealand	195/79	192/90		0.71 (0.53–0.97)
Latin America or Asia	81/37	82/43		0.75 (0.48–1.16)
Karnofsky performance-status score				
90 or 100	162/62	178/76		0.72 (0.52–1.01)
70 or 80	113/54	95/57		0.68 (0.47–0.99)
IMDC risk				
Poor	67/37	66/30		1.04 (0.65–1.69)
Intermediate	209/79	208/103		0.63 (0.47–0.85)
Previous nephrectomy				
Yes	177/75	176/85		0.78 (0.57–1.06)
No	99/41	98/48		0.62 (0.41–0.94)
Sarcomatoid features				
Yes	24/11	11/5		0.87 (0.30–2.52)
No	252/105	263/128		0.71 (0.55–0.92)
Sum of diameters of target lesions				
<Median	131/48	133/64		0.65 (0.45–0.94)
≥Median	135/64	129/62		0.80 (0.57–1.14)

Análisis de Subgrupos



Resultados: Respuesta

Table 2. Tumor Response (Progression-free Survival Population).*

Variable	Experimental (N = 276)	Control (N = 274)
Objective response (95% CI) — %	43 (37–49)	36 (30–42)
Best overall response — no. (%)		
Complete response	7 (3)	9 (3)
Partial response	112 (41)	89 (32)
Stable disease	119 (43)	100 (36)
Progressive disease	23 (8)	55 (20)
Could not be evaluated or data were missing	15 (5)	21 (8)
Disease control — no. (%)†	238 (86)	198 (72)
Median time to response (range) — mo	2.4 (1.5–17.1)	2.3 (1.9–16.8)
Median duration of response (95% CI) — mo	NR (20.2–NR)	NR (NE–NE)

Resultados: Seguridad

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Event	Experimental (N = 426)		Control (N = 424)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	425 (100)	337 (79)	424 (100)	236 (56)
Diarrhea	212 (50)	24 (6)	98 (23)	15 (4)
Alanine aminotransferase increased	208 (49)	113 (27)	82 (19)	26 (6)
Aspartate aminotransferase increased	195 (46)	87 (20)	73 (17)	21 (5)
Fatigue	123 (29)	12 (3)	120 (28)	10 (2)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	119 (28)	14 (3)	21 (5)	0
Hypertension	116 (27)	43 (10)	35 (8)	13 (3)
Hypothyroidism	113 (27)	1 (<1)	70 (17)	0
Decreased appetite	109 (26)	2 (<1)	74 (17)	2 (<1)
Nausea	108 (25)	5 (1)	103 (24)	8 (2)
Rash	102 (24)	10 (2)	95 (22)	3 (1)
Lipase increased	100 (23)	41 (10)	64 (15)	27 (6)
Asthenia	99 (23)	10 (2)	65 (15)	8 (2)
Pruritus	99 (23)	0	128 (30)	1 (<1)
Amylase increased	95 (22)	23 (5)	59 (14)	12 (3)

Los EA G 3-4 **79%** en el brazo experimental vs. 56% en el control

91% Brazo experimental requirió modificación de dosis.

EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento 45% en el brazo experimental vs. 24% en el brazo control.

El uso de glucocorticoides a altas dosis fue necesario en el 58% de los pacientes en el brazo experimental vs. 35% en el brazo control.

Se observaron 5 muertes debido al tratamiento en el brazo experimental vs. 4 muertes en el grupo control.

Conclusión de los Autores

- En pacientes con cáncer de riñón avanzado, sin tratamiento previo, con un pronóstico según la IMDC intermedio/pobre, el tratamiento con Cabozantinib más Nivolumab Ipilimumab resultó en un aumento significativo de la SLP en comparación a Nivolumab Ipilimumab. Los efectos adversos y la discontinuación del tratamiento fueron superiores en el grupo experimental. Aún están pendientes los resultados en SG.

Propuesta de pautado

Intensificación del Tratamiento en Cáncer de Riñón Metastásico de Primera Línea

Con el objetivo de mejorar las respuestas en el tratamiento del cáncer de riñón metastásico en primera línea, se ha propuesto la intensificación del tratamiento mediante la combinación de tres fármacos.

En el estudio COSMIC-313, se evaluó la eficacia de un régimen de tratamiento triplete compuesto por cabozantinib, nivolumab e ipilimumab, en comparación con la combinación estándar de nivolumab e ipilimumab, en pacientes con carcinoma de células renales metastásicos de riesgo intermedio o pobre. Este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, incluyó pacientes metastásicos con riesgo intermedio o pobre según los criterios del IMDC.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir cabozantinib (40 mg diarios) o un placebo, con estratificación basada en la región geográfica y el riesgo de IMDC. Todos los participantes recibieron nivolumab (3 mg/kg IV cada 21 días) e ipilimumab (1 mg/kg IV cada 21 días) durante cuatro ciclos, seguidos de nivolumab (480 mg IV cada 28 días) hasta un máximo de dos años.

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada mediante una revisión radiológica independiente en los primeros 550 pacientes aleatorizados (población PSLP). Los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia global (SG) en todos los pacientes aleatorizados (población ITT), la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la seguridad del tratamiento.

Propuesta de pautado

Entre junio de 2019 y marzo de 2021, se aleatorizaron 855 pacientes, de los cuales 428 recibieron el triplete de cabozantinib, nivolumab e ipilimumab, mientras que 427 recibieron el placebo junto con nivolumab e ipilimumab. En la cohorte general, el 75 % de los pacientes presentaba un riesgo intermedio según el IMDC, y el 25 % tenía un riesgo pobre. La mediana de seguimiento fue de 20,2 meses en la población PSLP y de 17,7 meses en la población ITT.

El estudio demostró un beneficio en la SLP con una tasa a los 12 meses de 57% vs 49% (HR 0,73, IC del 95%: 0,57-0,94; $p=0,013$), con una mediana no alcanzada en el grupo tratado con el triplete, frente a 11,3 meses en el grupo control (placebo + nivolumab e ipilimumab). En cuanto a la tasa de respuesta, el grupo experimental mostró un 43 %, en comparación con el 35 % del grupo control. Los datos de supervivencia global aún son inmaduros.

En términos de seguridad, se observaron efectos adversos de grado 3/4 en el 79 % de los pacientes tratados con cabozantinib, en comparación con el 56 % en el grupo control. Además, tres pacientes en cada grupo presentaron efectos adversos de grado 5.

Aunque la combinación de nivolumab, ipilimumab y cabozantinib cumplió con el objetivo primario al mostrar un beneficio significativo en la SLP en pacientes con riesgo intermedio y pobre en primera línea metastásica, reconocemos que este régimen presenta una alta toxicidad, lo que es especialmente preocupante en un contexto de enfermedad paliativa. Por lo tanto, estos factores deben ser cuidadosamente evaluados, y no recomendamos este tratamiento en dicho escenario.

Agenda

Cáncer de riñón metastasico:

- Lineas posteriores: Tivozanib.
TIVO3.



TIVO-3

Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study

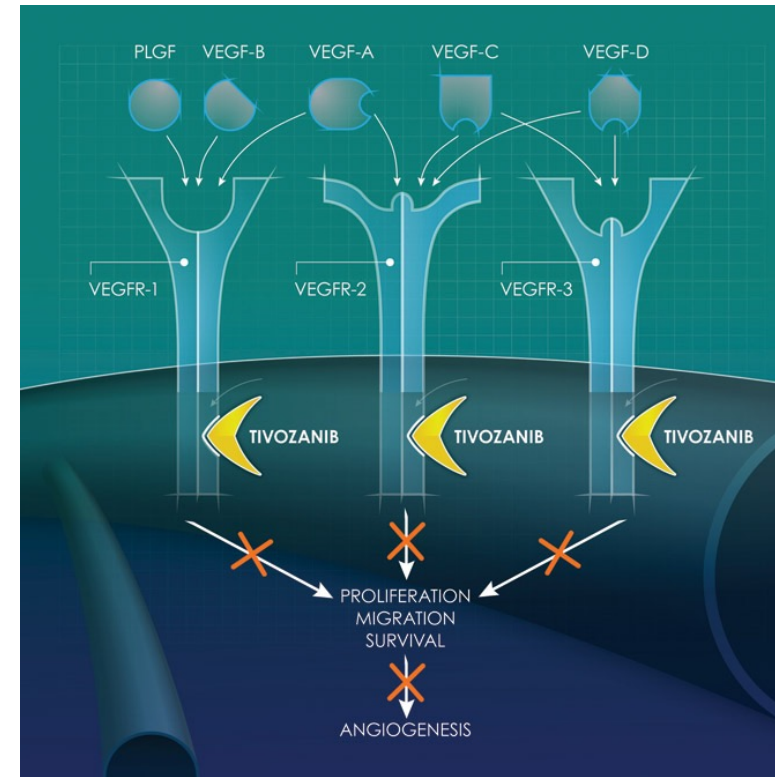


Brian I Rini, Sumanta K Pal*, Bernard J Escudier, Michael B Atkins, Thomas E Hutson, Camillo Porta, Elena Verzoni, Michael N Needle, David F McDermott*

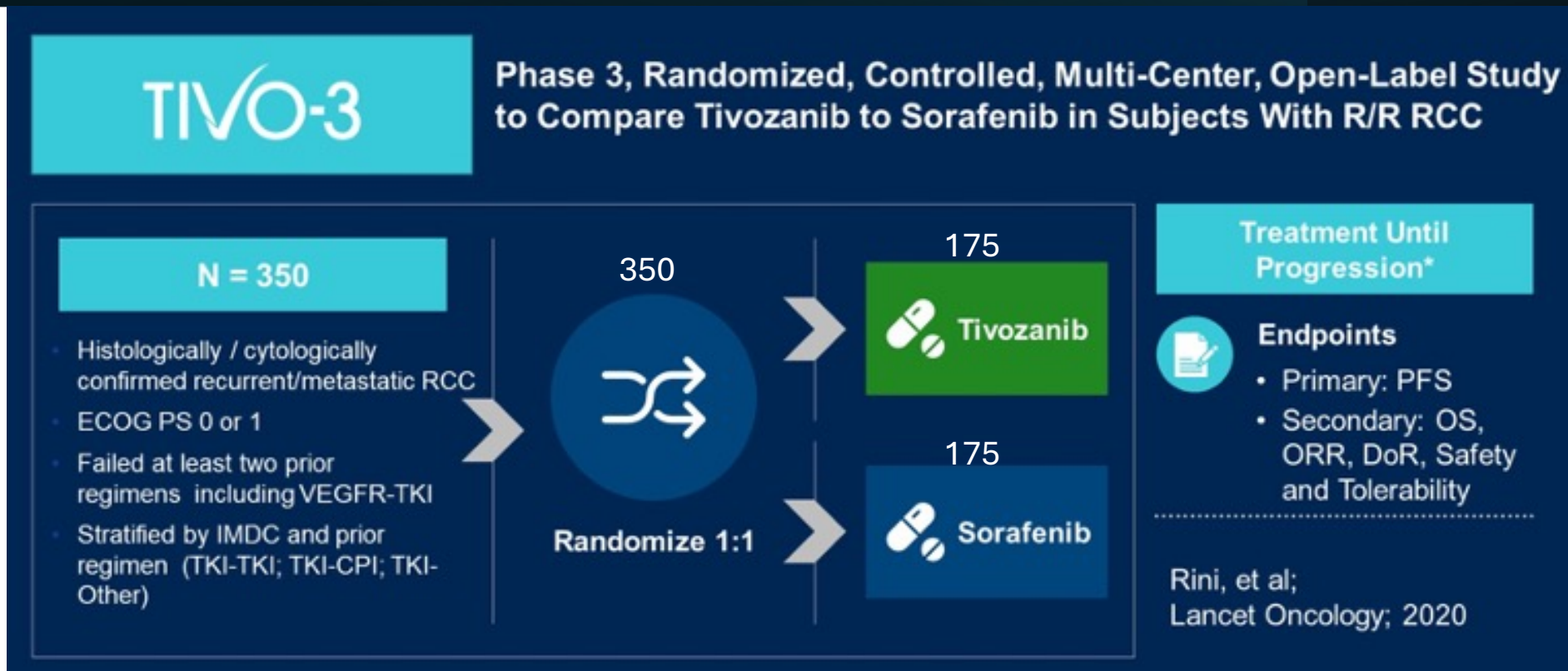
- Ensayo clínico fase III, abierto, randomizado y controlado, llevado a cabo en 120 centros académicos de 12 países diferentes.
- Fue publicado en The Lancet Oncology el 3 de Diciembre del 2019.
- Última actualización el 23 de Enero del 2024.
- Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de Tivozanib vs. Sorafenib como 3ra o 4ta línea de tratamiento en el cáncer de riñón metastásico.

Tivozanib

- Tivozanib es un potente ITK anti VEGFR
- Inhibe el VEGFR 1, 2 y 3
- Tiene una vida media de 4-5 días
- Se excreta en su mayor parte sin metabolizar
- Está disponible en cápsulas duras de 890 µg, 1340 µg y 1500 µg .
- Se pueden tomar con o sin alimentos.
- Las cápsulas contienen como excipiente tartrazina (E102) que puede provocar reacciones alérgicas.



TIVO-3



Tivozanib 1.5 mg día por 21 días, seguido de 7 días de descanso.
Sorafenib 400mg c/12 horas por 4 semanas.

Se permitía la reducción de dosis.

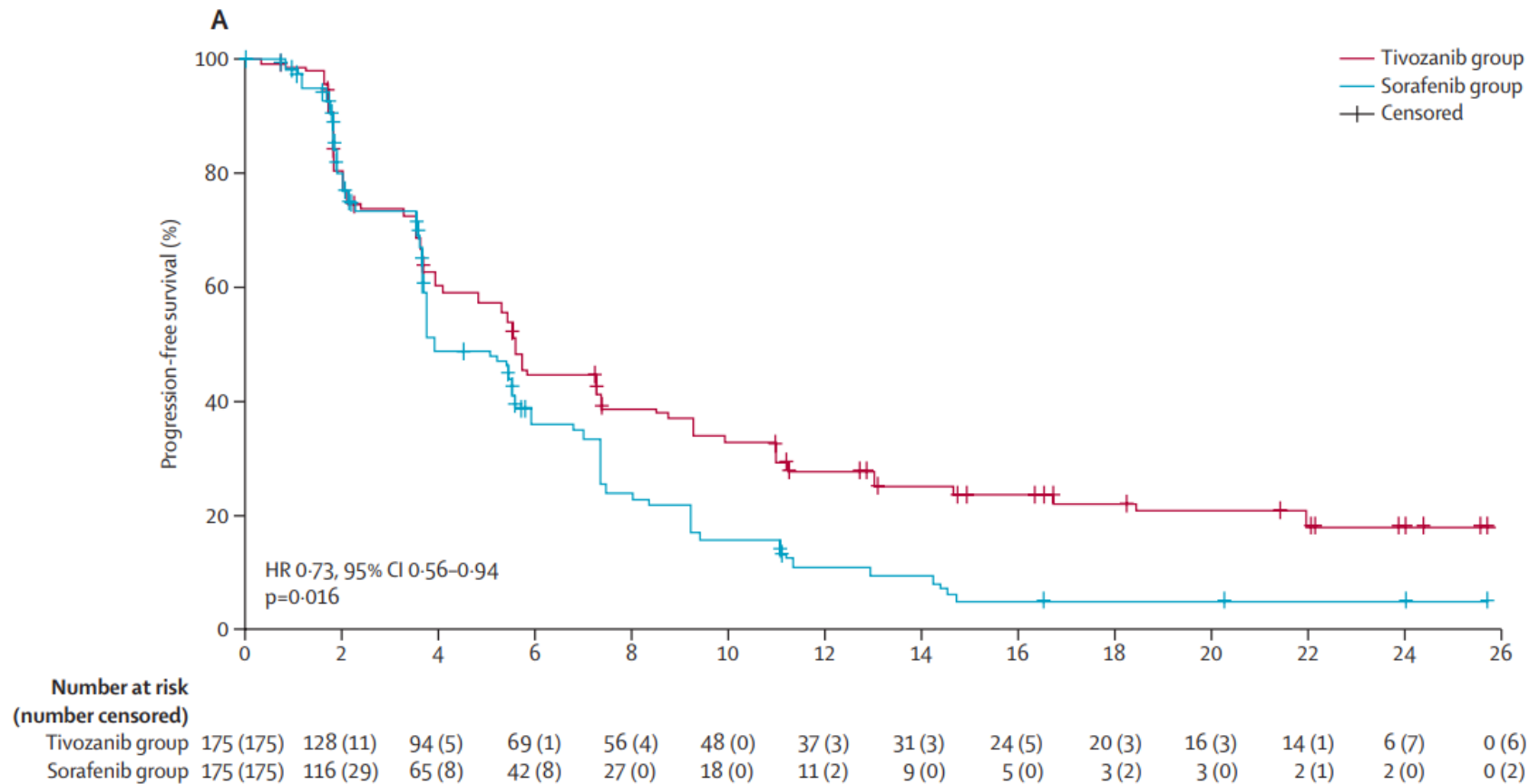
No se permitía el crossover.

Criterios de Exclusión: Tratamiento previo con Tivozanib o Sorafenib en > 2 líneas de tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Secundarismo encefálico no controlado. Hb < 9 g/dl, Neutrofilos < 1500/ml, Plaquetas < 100.000/ml. HTA incontrolable, IC, historia de angina, infarto, o eventos tromboembólicos en los últimos 6 meses.

Características de la Población

	Tivozanib group (n=175)	Sorafenib group (n=175)
Age (years)	62 (34–88)	63 (30–90)
Sex		
Male	126 (72%)	128 (73%)
Female	49 (28%)	47 (27%)
Race		
White	165 (94%)	167 (95%)
Non-white	10 (6%)	8 (5%)
Pathological diagnosis		
Clear cell	165 (94%)	160 (91%)
Clear cell component	9 (5%)	9 (5%)
Other*	1 (1%)	5 (3%)
IMDC risk category		
Favourable	34 (19%)	36 (21%)
Intermediate	109 (62%)	105 (60%)
Poor	32 (18%)	34 (19%)
Number of previous systemic therapies		
Two	108 (62%)	104 (59%)
Three	67 (38%)	71 (41%)
Previous therapies		
Two VEGFR TKIs	79 (45%)	80 (46%)
Checkpoint inhibitor plus VEGFR TKI	47 (27%)	44 (25%)
VEGFR TKI plus other systemic agent†	49 (28%)	51 (29%)
Time from initial diagnosis (months)	50 (10–347)	50 (9–224)
Time from most recent relapse (months)	1 (<1–121)	1 (<1–87)

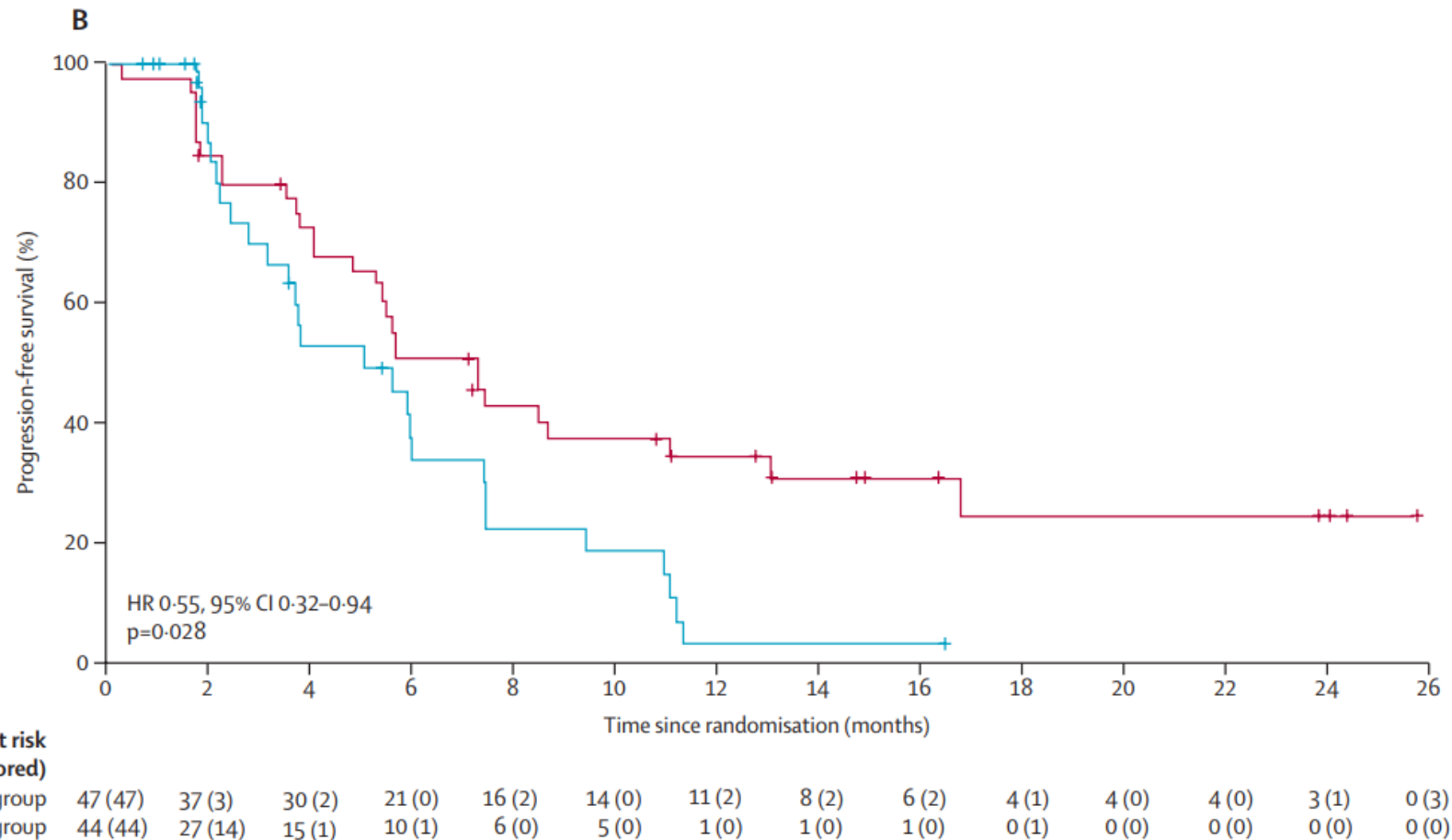
SLP para la población ITT



Con una mediana de seguimiento de 19 meses la SLP en la población ITT fue de **5.6 m** con tivozanib (95% CI 5.29–7.33) vs. **3.9 m** con sorafenib (3.71–5.55). (HR 0.73, 95% CI 0.56–0.94; p=0.01)

La SLP a 1 año fue de **28%** (95% CI 20–35) con tivozanib vs. **11%** (5–17) con sorafenib; a 2 años de **18%** (11–25) con tivozanib vs. **5%** (1–9) con sorafenib.

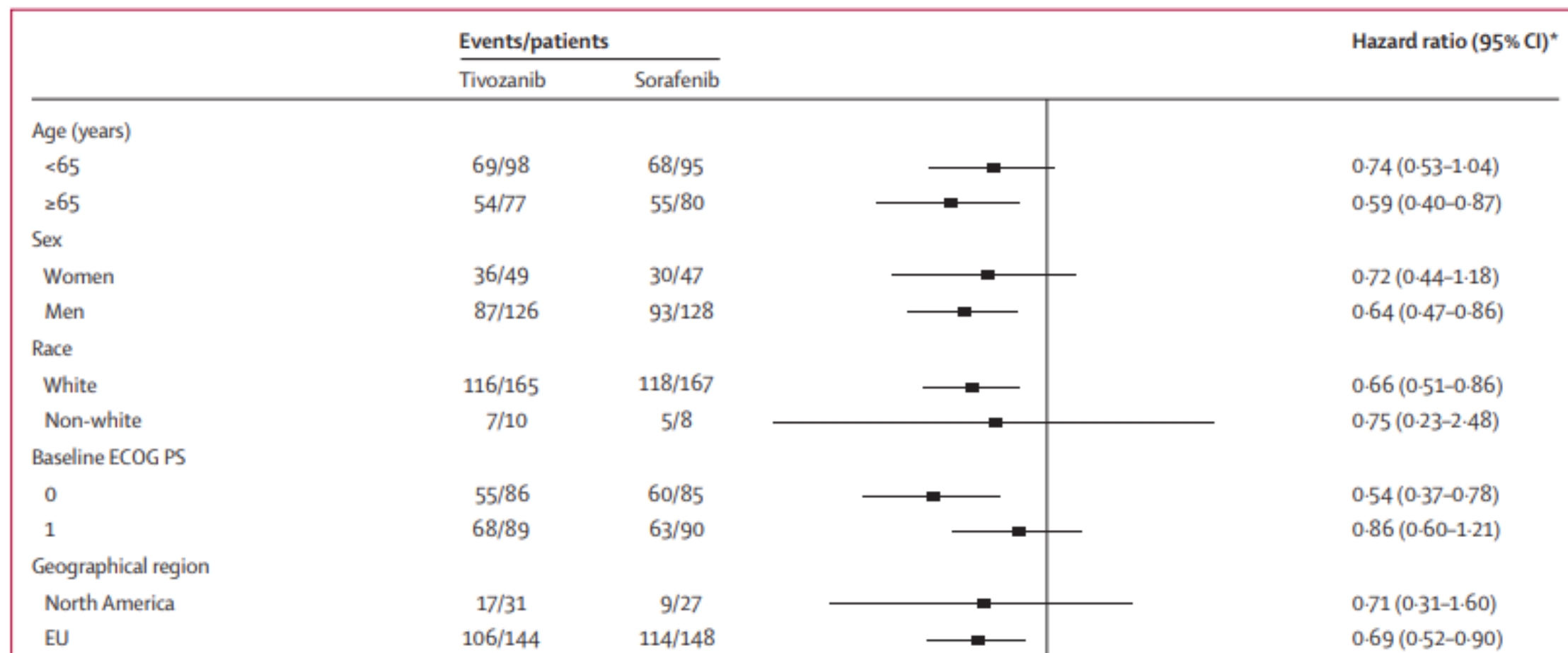
SLP para los pacientes previamente tratados con ITK e Inmunoterapia



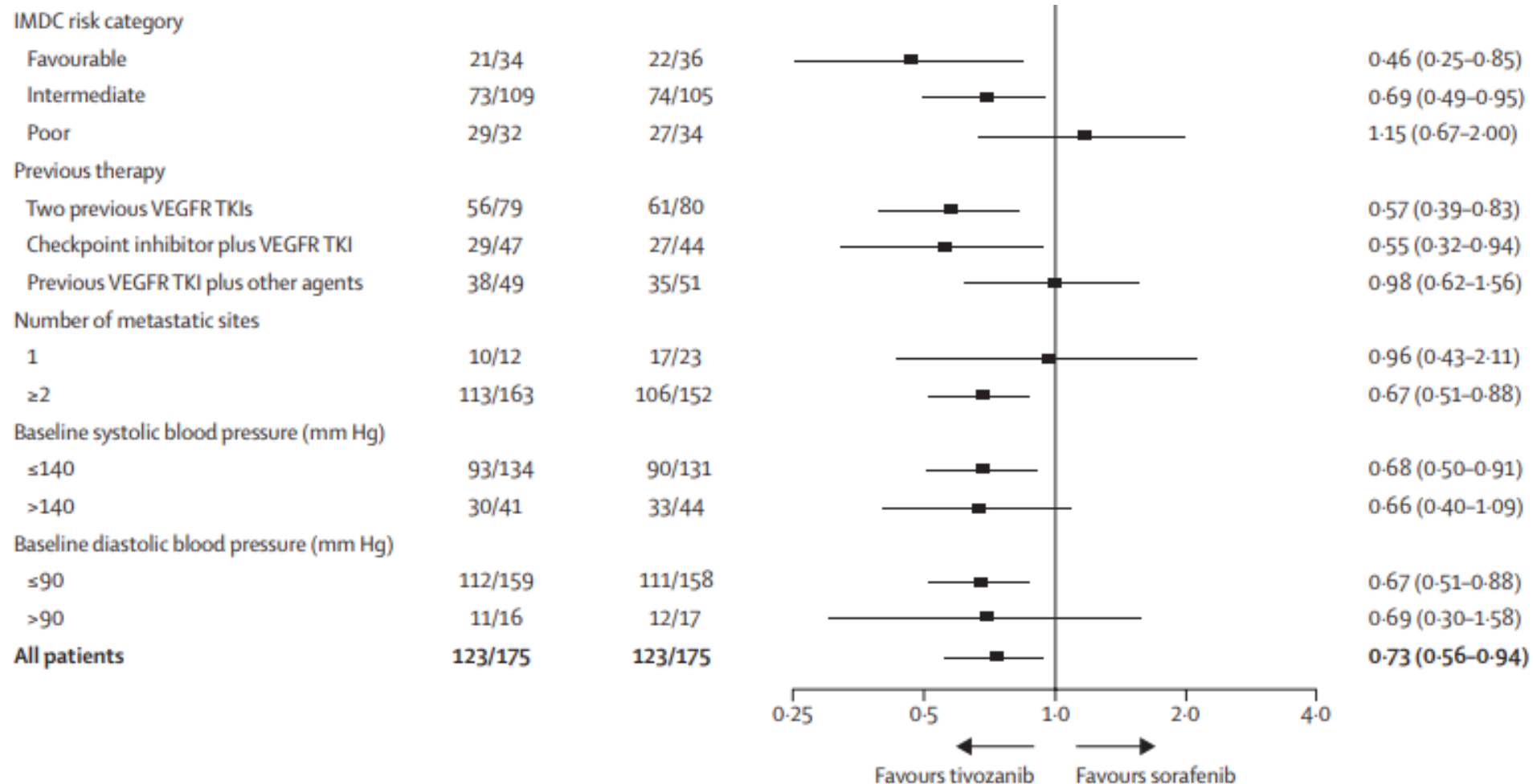
La SLPm fue de **7,3 meses** (IC del 95% 4,8–11,1) con tivozanib vs. **5,1 meses** (3,2–7,4) con sorafenib (HR 0,55, IC del 95% 0,32–0,94;

La SLP a 1 año fue del 37% (IC del 95% 22–51) con tivozanib y del 5% (0–14) con sorafenib.

SLP: Análisis de Subgrupo



SLP: Análisis de Subgrupo



SLP según riesgo por la IMDC

- En pacientes con riesgo IMDC favorable; la SLPm en este subgrupo fue de 11,1 meses (IC del 95% 7,4–14,6) con tivozanib y 6,0 meses (3,7–7,5) con sorafenib (HR 0,46, IC del 95% 7,4–14,6).
- En pacientes con riesgo IMDC intermedio; SLPm en este subgrupo fue de 5,6 meses (IC del 95% 4,8–7,4) con tivozanib y 5,5 meses (3,7–6,8) con sorafenib (HR 0,69, IC del 95% 4,8–7,4).
- En pacientes con riesgo IMDC pobre, SLPm fue de 2,1 meses (IC del 95% 1,8–3,5) con tivozanib y 3,7 meses (2,0–3,7) con sorafenib después de 56 eventos de supervivencia libre de progresión (29 con tivozanib y 27 con sorafenib; HR 1,15, IC del 95% 1,8–3,5)

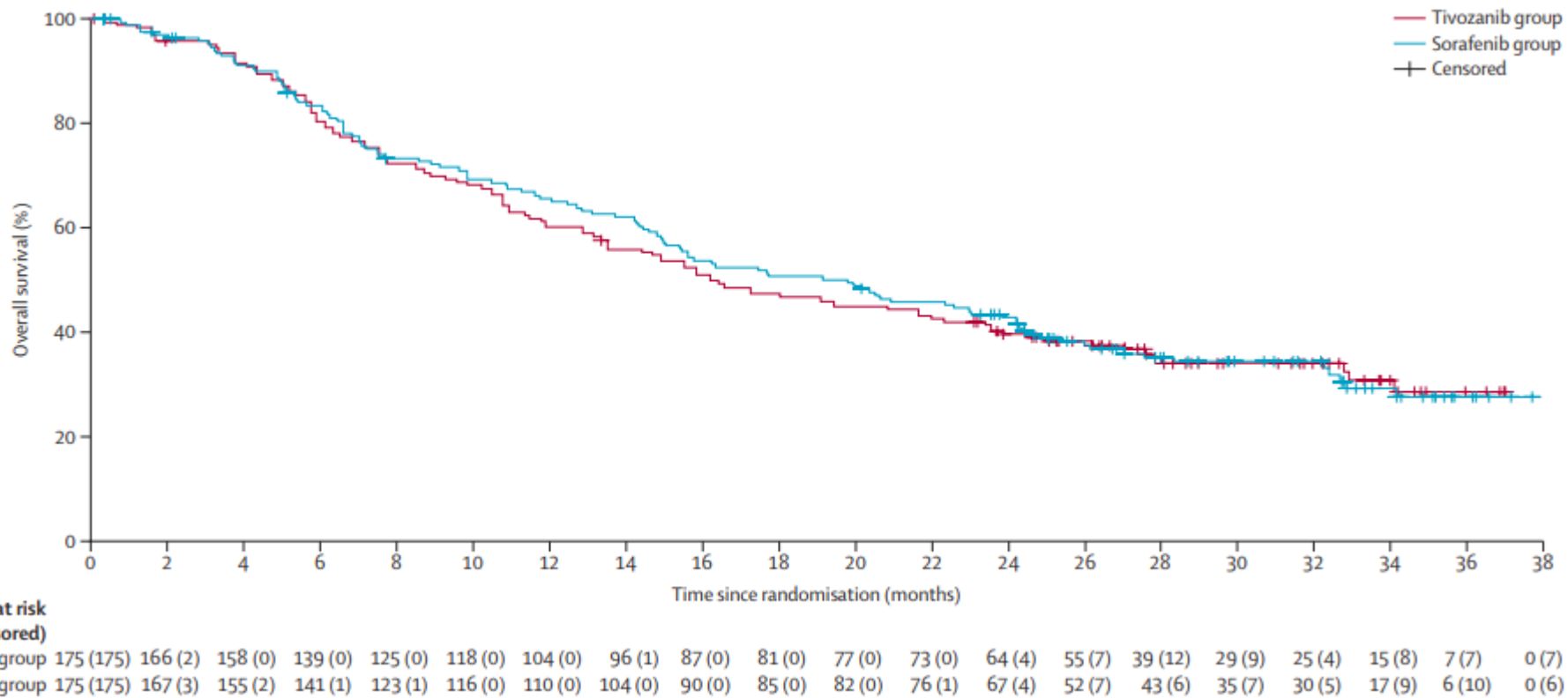
Tasas de Respuesta

	Tivozanib group (n=175)*	Sorafenib group (n=175)*
Complete response	0	0
Partial response	31 (18%)	14 (8%)
Stable disease	94 (55%)	99 (57%)
Progressive disease	37 (22%)	32 (18%)
Not evaluable	10 (6%)	30 (17%)
Patients achieving an objective response	31 (18%; 12-24)	14 (8%; 4-13)
Duration of response (months)	NR (12.9-NR)	5.7 (5.6-NR)

Data are n (%), n (%; 95% CI), or median (95% CI). RECIST v1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. NR=not reached. *Patients with measurable disease at baseline.

Table 2: Best overall response, according to RECIST v1.1

Sobrevida Global para la Población ITT



La SGm fue de **16,4 meses** (IC del 95% 13,4–22,2) con tivozanib vs. **19,7 meses** (15,0–24,2) con sorafenib (HR 0,99, IC del 95% 0,76–1,29; $p = 0,95$).

Efectos Adversos

	Tivozanib (n=173)*			Sorafenib (n=170)*		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Hypertension	46 (27%)	35 (20%)	0	23 (14%)	23 (14%)	0
Diarrhoea	57 (33%)	3 (2%)	0	81 (48%)	15 (9%)	1 (1%)
Fatigue	50 (29%)	6 (4%)	0	28 (16%)	8 (5%)	0
Decreased appetite	42 (24%)	6 (4%)	0	35 (21%)	3 (2%)	1 (1%)
Dysphonia	40 (23%)	1 (1%)	0	13 (8%)	0	0
Asthenia	36 (21%)	8 (5%)	0	28 (16%)	6 (4%)	0
Nausea	33 (19%)	0	0	21 (12%)	4 (2%)	0
Stomatitis	32 (18%)	3 (2%)	0	28 (16%)	4 (2%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	27 (16%)	1 (1%)	0	61 (36%)	17 (10%)	0
Hypothyroidism	23 (13%)	1 (1%)	0	10 (6%)	0	0
Vomiting	13 (8%)	1 (1%)	0	17 (10%)	3 (2%)	0
Decreased weight	14 (8%)	1 (1%)	0	23 (14%)	3 (2%)	0
Rash	6 (4%)	0	0	31 (18%)	12 (7%)	1 (1%)
Alopecia	5 (3%)	0	0	35 (21%)	1 (1%)	0
Pruritus	1 (1%)	0	0	17 (10%)	0	0

Efectos adversos de cualquier grado fueron de 84% en el brazo de tivozanib vs. 94% con sorafenib.

El principal EA G 3-4 fue la HTA (20% con tivozanib vs. 14% con sorafenib).

Las interrupciones del tratamiento dado EA fueron de 48% en el brazo del tivozanib vs. 63% con sorafenib.

Las reducciones de dosis por EA fueron de 24% con tivozanib vs. 38% con sorafenib.

No hubo muertes asociadas al tratamiento en ningún brazo.

Conclusión de los Autores

TIVO-3 demostró beneficio en SLP en pacientes con carcinoma de células renales avanzado altamente refractarios, tratados con tivozanib en comparación con sorafenib. Los datos de seguridad respaldaron informes previos que mostraban un perfil de seguridad más favorable de tivozanib en comparación con otros inhibidores tirosin quinasa anti-VEGFR, con una baja incidencia de efectos adversos de clase. Estos resultados respaldan a tivozanib como una opción de tratamiento para pacientes con carcinoma de células renales recurrente y progresivo, incluidos aquellos que han progresado después de haber recibido inmunoterapia previa.

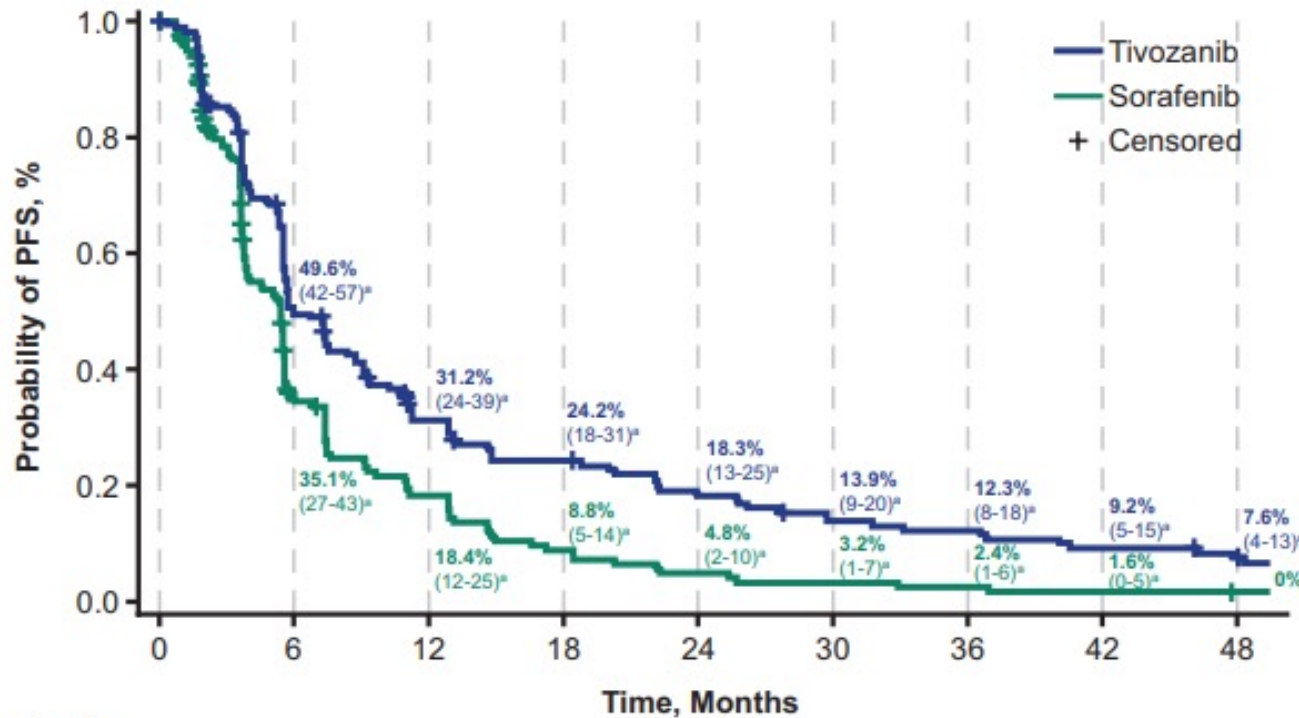
TIVO-3 Actualización

Long-Term Survival in Patients With Relapsed/Refractory Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Tivozanib: Analysis of the Phase III TIVO-3 Trial

Kathryn E. Beckermann^{1, }, Aviva G. Asnis-Alibozek², Michael B. Atkins^{3, }, Bernard Escudier⁴, Thomas E. Hutson⁵, Vijay Kasturi², David F. McDermott⁶, Sumanta K. Pal⁷, Camillo Porta⁸, Brian I. Rini^{*,1, }, Elena Verzoni⁹

- Se trata de una actualización del estudio TIVO-3 publicado el 23 de enero del 2024 en The Oncologist, Oxford
- Se evaluó de forma exploratoria la SLP a largo plazo evaluada por los investigadores y la SG.

SLP a largo plazo según los investigadores



La SLP a los 12 meses fue de **31%** con tivozanib vs. **18%** con sorafenib.
 A los 24 meses de **18%** vs. **4.8%**
 A los 36 meses de **12.3%** vs. **2.4%**
 Y a los 48 meses de **7.6%** con tivozanib vs. **0%** con sorafenib

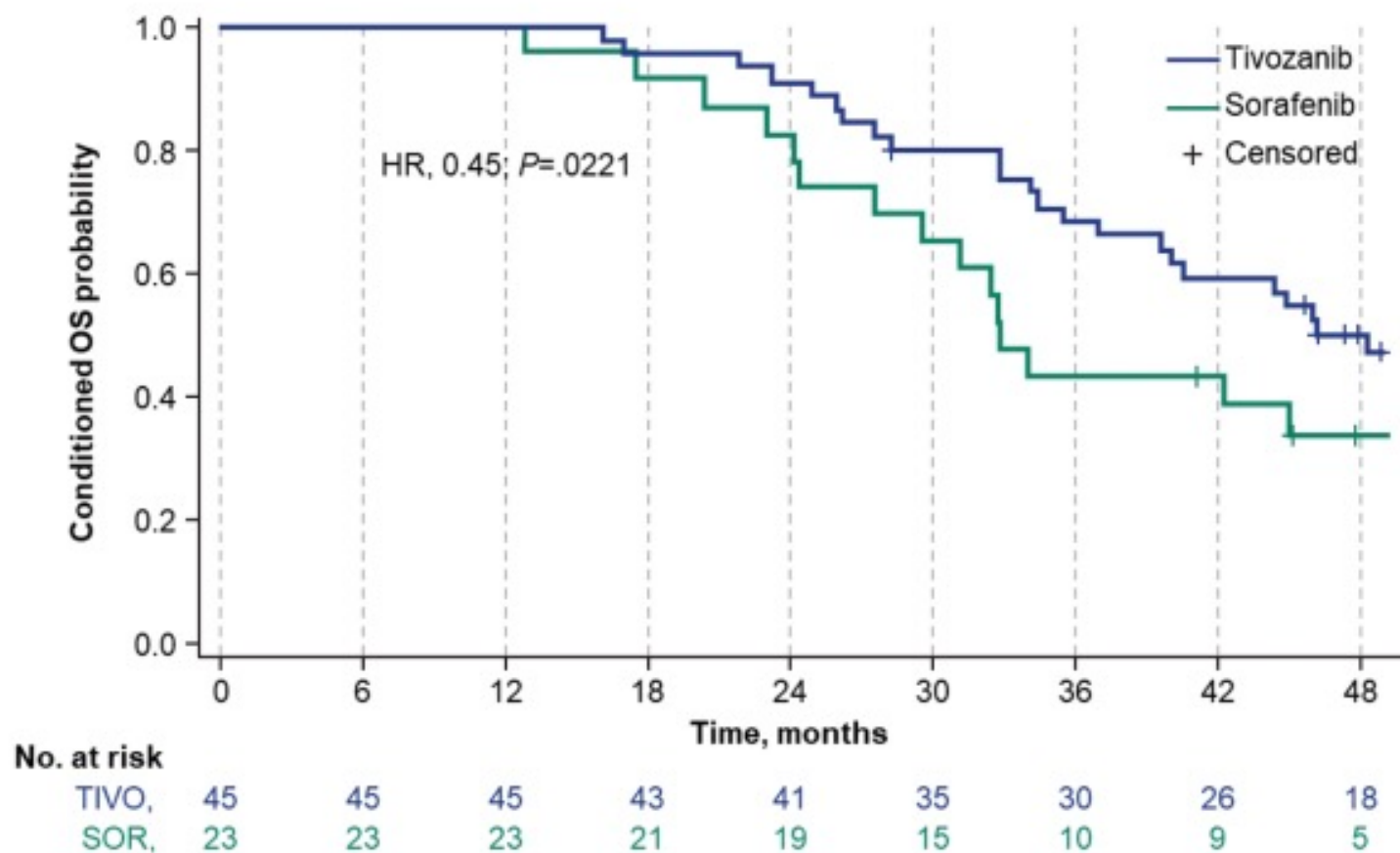
No. at risk

TIVO,	175	79	45	34	25	18	16	12	9
SOR,	175	45	23	11	6	4	3	2	1
LT-PFS Δ (TIVO-SOR)	0%	14.5%	12.8%	15.4%	13.5%	10.7%	9.9%	7.6%	7.6%
Odds ratio (TIVO:SOR)	N/A	1.81	2.02	3.32	4.46	4.88	5.73	N/A	N/A

SG para la población ITT

Al cierre de la base de datos y con una mediana de seguimiento de 22 meses, la SGm fue de 16.4 meses (IC del 95%, 13.4-21.9 meses) con tivozanib vs. 19.1 meses (IC del 95%, 14.9-24.2 meses) con sorafenib. HR de 0.89 (IC del 95%, 0.70-1.14; P a 2 colas = 0.3533).

SG condicionada para pacientes con SLP ≥ 12 meses



Análisis post hoc de SG condicionada para pacientes con SLP ≥ 12 meses.

La SGm para estos pacientes fue de 48.3 meses (IC 95%, 32.8 meses - NA) con tivozanib vs. 32.8 meses (IC 95% 27.6-50.0 meses)
HR, 0.45; 95% CI, 0.22- 0.91; P a dos colas = .0221.

SG para la población ITT y para la población condicionada

Table 2. Unconditioned (ITT population) and landmark PFS-conditioned overall survival in TIVO-3.

Population	Group	At risk, <i>n</i>	Events, <i>n</i>	Median OS (95% CI), mo	HR (95% CI)	Stratified log-rank <i>P</i> -value
Unconditioned (ITT population)	Tivozanib	175	138	16.4 (13.4-21.9)	0.89 (0.70-1.14)	.3533
	Sorafenib	175	142	19.1 (14.9-24.2)		
Conditioned on PFS ≥ 12 months	Tivozanib	45	25	48.3 (32.8-NR)	0.45 (0.22-0.91)	.0221
	Sorafenib	23	17	32.8 (27.6-50.0)		
Conditioned on PFS ≥ 18 months	Tivozanib	34	8	54.3(44.9-NR)	0.46 (0.15-1.39)	.1617
	Sorafenib	11	5	50.0(32.4-NR)		

Conclusión de los Autores

El análisis exploratorio actual de sobrevida a largo plazo en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado en recaída o refractario demostró un beneficio clínico sostenido con tivozanib en comparación con sorafenib durante un período de seguimiento de 4 años en una población clínicamente relevante de pacientes que estaban vivos y libres de progresión a los 12 meses. Se observaron beneficios a largo plazo en todos los grupos de edad y sin importar las terapias previas. Estos hallazgos apoyan el uso de tivozanib en el esquema de tratamiento para pacientes con CCR avanzado en recaída/refractario, sin importar la edad o la exposición previa a la inmunoterapia.

Propuesta de pautado

Tivozanib es un inhibidor oral selectivo de la tirosina cinasa de los receptores VEGFR 1, 2 y 3, que ha demostrado actividad en pacientes con carcinoma de células renales claras metastásico que han recibido múltiples tratamientos previos.

El estudio TIVO-3 evaluó a pacientes con cáncer de riñón avanzado que habían progresado tras 2 o 3 terapias sistémicas previas (incluyendo al menos un inhibidor de VEGFR). Los participantes fueron aleatorizados para recibir tivozanib (1,5 mg al día durante 21 días, seguido de 7 días de descanso) o sorafenib (400 mg cada 12 horas durante 4 semanas). La estratificación se realizó según el riesgo según IMDC y las terapias previas recibidas. Se evaluaron la seguridad, la supervivencia libre de progresión a largo plazo (LT-PFS) y la supervivencia global (SG).

Este estudio fase III, abierto y aleatorizado, incluyó a 350 pacientes con enfermedad metastásica refractaria a al menos dos terapias previas, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir tivozanib o sorafenib.

El estudio alcanzó su objetivo primario, demostrando una mejora en la mediana de SLP de 7,3 meses con tivozanib, en comparación con 5,1 meses con sorafenib (HR 0,55, IC del 95%: 0,32-0,94; $p=0,01$). En el análisis a largo plazo, el beneficio en SLP se mantuvo, con un 31 % de los pacientes tratados con tivozanib sin progresión a los 12 meses, frente al 18 % en el grupo de sorafenib. Además, el 12,3 % de los pacientes tratados con tivozanib no progresaron después de 36 meses de seguimiento, en comparación con el 2,4 % en el grupo de sorafenib.

En cuanto a la supervivencia global (SG), no se observó un beneficio significativo con tivozanib, con una mediana de SG de 16,4 meses (IC del 95%: 13,4-22,2) frente a 19,7 meses (IC del 95%: 15,0-24,2) con sorafenib (HR 0,99, IC del 95%: 0,76-1,29; $p=0,95$). Sin embargo, tivozanib mostró un perfil de toxicidad más favorable, ofreciendo una mejor tolerabilidad en comparación con sorafenib.

Considerando lo anterior, tivozanib puede considerarse una opción de tratamiento para pacientes multitratados, refractarios a al menos dos líneas de tratamiento y con un ECOG de 0-1, especialmente en base a los datos de SLP y tolerabilidad. Sin embargo, es fundamental discutir con el paciente que no se ha demostrado un beneficio en la SG. Al momento de la publicación de esta pauta, el fármaco no se encuentra registrado en nuestro país.

Agenda

Cáncer de riñón metastásico:

- Nefrectomía Citoreductora



Nefrectomía Citorreductora



JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2024, **116(7)**, 1043–1050

<https://doi.org/10.1093/jnci/djae066>

Advance Access Publication Date: March 14, 2024

Article

Cytoreductive nephrectomy in the era of immune checkpoint inhibitors: a US Food and Drug Administration pooled analysis

Jaleh Fallah , MD,^{1,*,#} Haley Gittleman, PhD,^{1,#} Chana Weinstock, MD,¹ Elaine Chang , MD,¹ Sundeep Agrawal, MD,¹ Shenghui Tang, PhD,¹ Richard Pazdur, MD,^{1,2} Paul G. Kluetz , MD,^{1,2} Daniel L. Suzman, MD,¹ Laleh Amiri-Kordestani, MD^{1,2}

Este estudio realiza un análisis de datos agrupados para evaluar los resultados clínicos, específicamente la tasa de respuesta y la supervivencia (SV), en pacientes CCR metastásico (CCR) con o sin nefrectomía citorreductora que recibieron una terapia de primera línea sistémica combinada con inhibidores de puntos de control inmunitario.

Diseño del estudio: Criterios de Inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico inicial de enfermedad EIV

- Recibieron al menos una dosis de terapia combinada con inhibidores de punto de control inmunitario.
- Se confirmó el estado de la nefrectomía para asegurar que fue realizada con fines citorreductores y no como tratamiento previo de una etapa más temprana de la enfermedad.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- **No elegibles:** Pacientes que desarrollaron metástasis tras la progresión de la enfermedad en un estadio más temprano.
- **Datos no disponibles:** El estadio en el momento del diagnóstico inicial no estaba disponible para determinar si la nefrectomía se realizó con fines citorreductores o con intención curativa.

Diseño del estudio

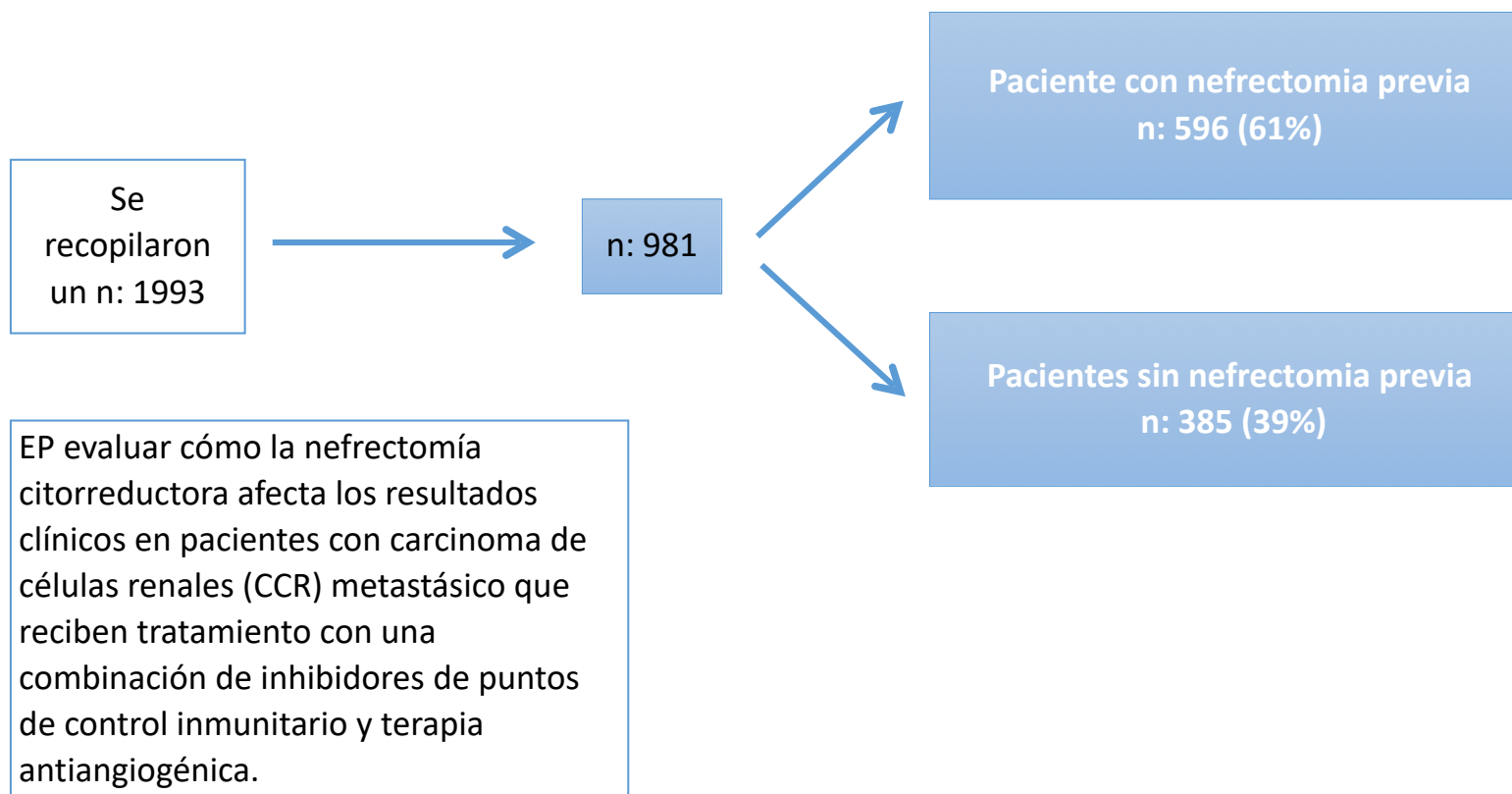
Se recopilaron datos de 5 ensayos que evaluaban el uso de terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario más terapia antiangiogénica en pacientes con CCR metastasicos de reciente diagnóstico.

Study name	CheckMate 9ER	ImMotion 151	JAVELIN Renal 101	KEYNOTE 426	CLEAR
NCT ^a number	NCT03141177	NCT02420821	NCT02684006	NCT02853331	NCT02811861
Study phase	3	3	3	3	3
Study design	Randomized, open-label	Randomized, open-label	Randomized, open-label	Randomized, open-label	Randomized, open-label
ICI ^b containing combination	Cabozantinib + Nivolumab	Atezolizumab + Bevacizumab	Avelumab + Axitinib	Pembrolizumab + Axitinib	Pembrolizumab + Lenvatinib
Primary endpoint	PFS ^c by BICR ^d	PFS by INV ^h in the PD-L1 (+) population OS	PFS by BICR and OS in patients with PD-L1 (+) tumors	PFS by BICR OS	PFS by IRC ⁱ
Key secondary efficacy endpoints	OS ^e ORR ^f	PFS by INV in the ITT OS in PD-L1 (+) population ORR	PFS by BICR PFS by INV ORR OS	ORR	ORR, OS
Response evaluation criteria	RECIST ^g v. 1.1	RECIST v. 1.1	RECIST v. 1.1	RECIST v. 1.1	RECIST v. 1.1
Imaging interval	6 weeks	6 weeks	6 weeks	6 weeks	8 weeks

- Se excluyo el ensayo CheckMate-214 porque no estaba disponible el estadio en el momento del diagnóstico inicial para determinar si la nefrectomía se realizó por citorreducción o por intención curativa.

Diseño del estudio

Entre el 25 de junio de 2015 y el 9 de julio de 2019.



Características de la población

Table 1. Baseline characteristics of study participants

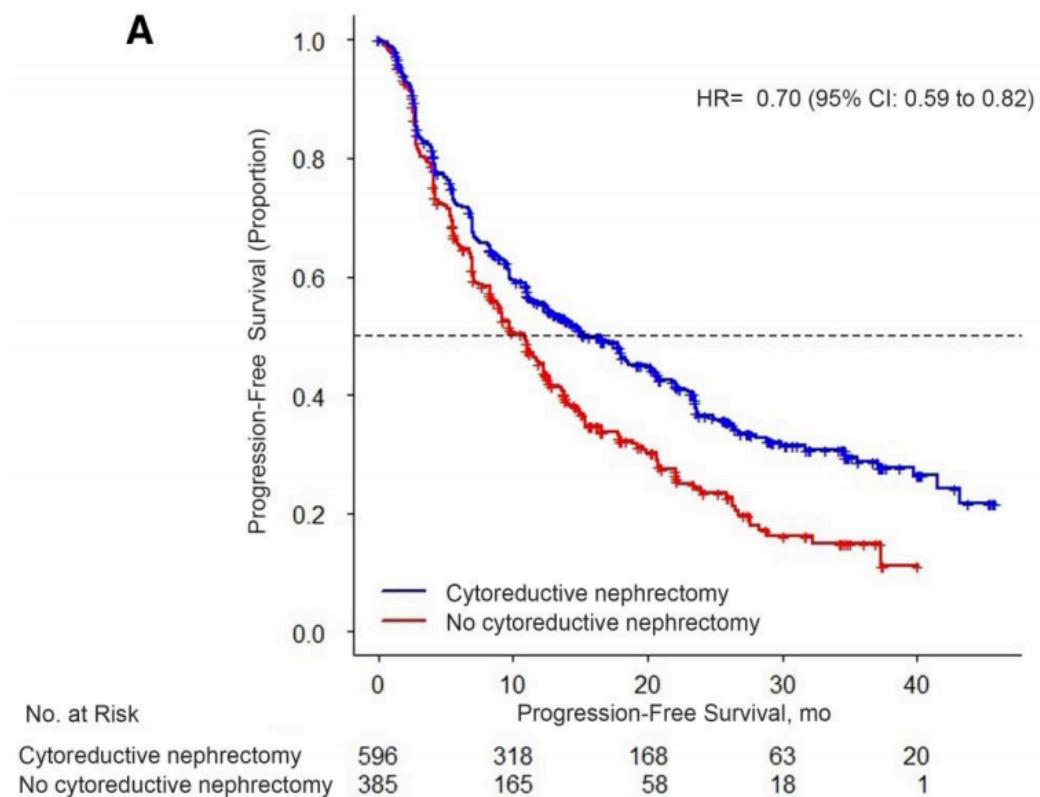
Patients with stage 4 renal cell carcinoma at initial diagnosis who received an immune checkpoint inhibitor + an antiangiogenic drug	All patients (N = 981)	Cytoreductive nephrectomy (n = 596)	No cytoreductive nephrectomy (n = 385)
Age, mean (SD), y	61 (10)	60 (10)	62 (10)
Age category, No. (%)			
<65 y	618 (63)	400 (67)	218 (57)
65-80 y	346 (35)	189 (32)	157 (41)
>80 y	16 (2)	7 (1)	9 (2)
Sex, No. (%)			
Male	714 (73)	441 (74)	273 (71)
Female	267 (27)	155 (26)	112 (29)
Geographic region, No. (%)			
North America	233 (24)	152 (25)	81 (21)
Europe	445 (46)	283 (47)	162 (42)
Asia-Pacific	170 (17)	88 (15)	82 (21)
Central and South America	101 (10)	57 (10)	44 (12)
Australia and New Zealand	32 (3)	16 (3)	16 (4)
Race, No. (%)			
American Indian/Alaska Native	7 (1)	6 (1)	1 (<1)
Asian	173 (18)	93 (16)	80 (21)
Black	10 (1)	7 (1)	3 (1)
White	743 (78)	458 (80)	285 (76)
Multiple or other	17 (2)	10 (2)	7 (2)
Performance status, No. (%)			
Karnofsky performance status ^a 90/100 or ECOG performance status ^b 0	705 (71.9)	465 (78.0)	240 (62.3)
Karnofsky performance status 70/80 or ECOG performance status 1	276 (28.1)	131 (22.0)	145 (37.7)
Prognostic risk group, No. (%)			
Favorable	79 (8)	49 (8)	30 (8)
Intermediate	709 (72)	457 (77)	252 (65)
Poor	193 (20)	90 (15)	103 (27)
Sarcomatoid histology, No. (%)			
Yes	140 (15)	115 (20)	25 (7)
No	770 (85)	442 (79)	328 (93)
Diagnosis to randomization, mo			
Median (IQR)	2.3 (1.4-5.1)	3.3 (1.9-8.1)	1.5 (1.0-2.4)
Sum of diameter of target lesions, mm			
Median (IQR)	85 (43-149)	55 (33-97)	150 (94-202)

Análisis Estadístico

- Evaluamos la correlación entre la recepción de nefrectomía citorreductora antes de la terapia de primera línea que contiene inhibidores de puntos de control inmunitarios sistémicos y la respuesta al tratamiento, la SVLP y SVG mediante la evaluación de un comité de revisión independiente.
- Se evaluó utilizando el método de Kaplan-Meier y un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por edad, sexo, grupo de riesgo, estado funcional y presencia de diferenciación sarcomatoide.

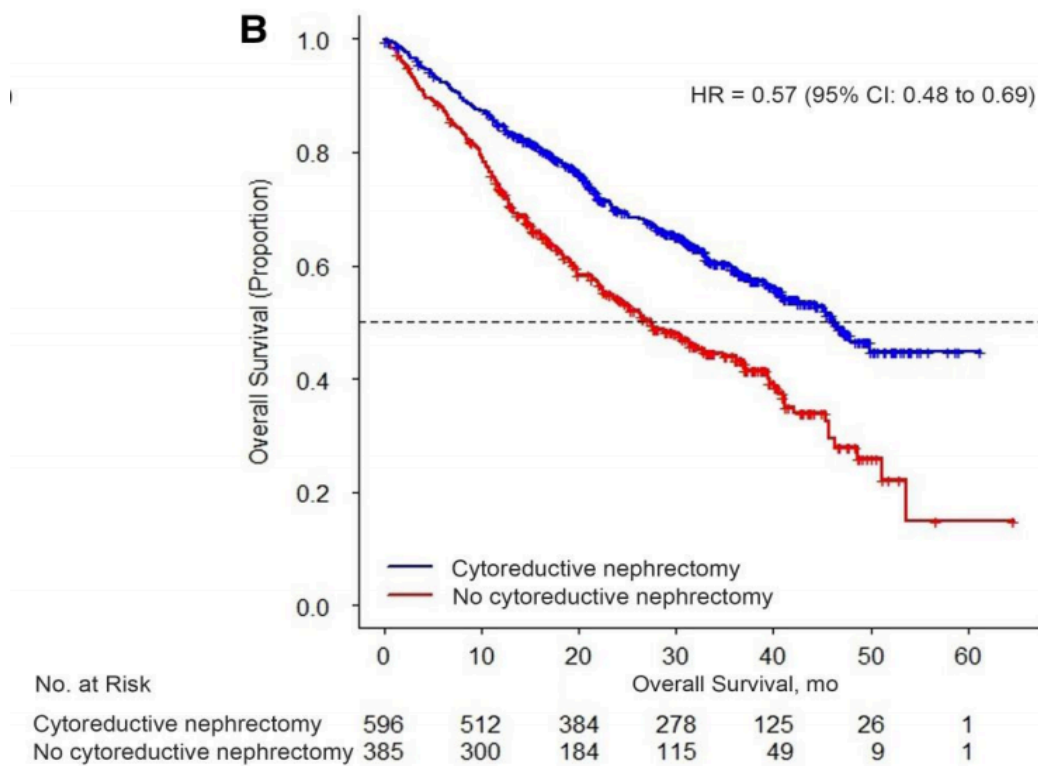
Resultados SLP

Con una mediana de seguimiento de 10 meses



	Con nefrectomía	Sin nefrectomía
SVLP	15 meses (IC del 95 % = 13 a 19)	11 meses (IC del 95 % = 9 a 12)
Progresion o muerte	58%	66%

Resultados SG



Con una mediana de seguimiento de 20 meses

	Con nefrectomía	Sin nefrectomía
SVG(HR: 0,57; IC del 95 %: 0,48 a 0,69)	46 meses (IC del 95 % (41 meses a no estimable)	28 meses (IC del 95 % (23 a 35 meses)

EL HR se mantuvo a favor de la nefrectomía citorreductora después de la estratificación por estudio y el ajuste por edad, sexo, grupo de riesgo pronóstico del IMDC, estado funcional y presencia de diferenciación sarcomatoide (HR:0,63; IC del 95 % = 0,51 a 0,77)

Resultados Analisis por Subgrupos

Riesgo favorable n:79	Con nefrectomía	Sin nefrectomía
mSVLP	23 meses (IC del 95 % = 14 a no evaluable)	14 meses (IC del 95 % = 10 a no evaluable)
mSVG	No fue evaluable	no fue evaluable
RO	65%	37%

Riesgo intermedio n:709	Con nefrectomía	Sin nefrectomía
mSVLP	18 meses (IC del 95 %: 14 a 21)	1 meses (IC del 95 % = 9 a 13)
mSVG	48 (IC del 95 % = 43 a no evaluable)	32 (IC del 95 % = 26 a 41)
RO	61%	52%

Riesgo alto n:193	Con nefrectomía	Sin nefrectomía
mSVLP	6 meses (IC del 95 % = 4 a 10)	7 meses (IC del 95 % = 6 a 14)
mSVG	31 (IC del 95% = 19 a 41)	20 (IC del 95% = 15 a 25)
RO	50%	35%

Conclusión de los Autores

Los pacientes con carcinoma de células renales metastásico que se sometieron a una nefrectomía citorreductora antes de un inhibidor de puntos de control inmunitario más terapia antiangiogénica tuvieron mejores resultados en comparación con los pacientes sin nefrectomía citorreductora. Los factores de selección para la nefrectomía citorreductora pueden ser pronósticos y no pudieron controlarse completamente en este análisis retrospectivo. La determinación prospectiva y la estratificación por nefrectomía citorreductora previa pueden considerarse al diseñar ensayos clínicos para evaluar el impacto de este factor en el pronóstico.

A light gray world map serves as the background for the top half of the image. Overlaid on the left side of the map is a large, three-dimensional orange ribbon, which is the symbol for World Kidney Day. The ribbon is tied in a loop and has a slight shadow, giving it a sense of depth.

16 de junio

Día Mundial del Cáncer Renal

Muchas gracias