

### **1. TÍTULO**

Informe de evaluación de pembrolizumab en su indicación como tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con riesgo intermedio-alto o alto de recidiva después de nefrectomía o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.

### **2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

El presente informe se centra en la valoración desde la perspectiva profesional de la Sociedad Española de Oncología Médica de la indicación de pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con riesgo intermedio-alto o alto de recidiva, después de nefrectomía o nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrado mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. En esta indicación se debe administrar pembrolizumab con una duración máxima de 1 año, o hasta recidiva de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

Pembrolizumab recibió la aprobación de la FDA en noviembre de 2021, y posteriormente, de la EMA en enero de 2022, tras el dictamen positivo de la CHMP en diciembre de 2021. De acuerdo con la escala ESMO-MCBS, la magnitud del beneficio clínico del tratamiento con pembrolizumab en su indicación como terapia adyuvante en adultos con carcinoma de células renales y alto riesgo de recurrencia, se clasifica como nivel A de magnitud de beneficio, la máxima categoría de beneficio clínico.

### **3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME**

Enero de 2025

#### 4. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es el tumor maligno más frecuente del riñón, representando alrededor del 90% de las neoplasias renales. Aunque el subtipo más prevalente es el carcinoma de células claras (70-80%), existen otros tipos mucho menos frecuentes, como el papilar, el cromóforo, el de translocación o de los conductos colectores<sup>1</sup>. Su incidencia es mayor en hombres que en mujeres, con una proporción 2:1. Considerando ambos sexos, es el decimocuarto tumor más frecuente a nivel mundial<sup>2,3</sup>. En España, se estiman unos 9.208 nuevos casos diagnosticados en 2024, ocupando el séptimo lugar en incidencia, y se registraron 2.243 muertes en 2022<sup>3</sup>.

Alrededor del 75% de los casos de CCR se diagnostican en estadios localizados o localmente avanzados, donde la cirugía constituye el tratamiento principal, ya sea mediante nefrectomía parcial o total. Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes experimentan recaídas tras la cirugía, lo que pone de manifiesto la necesidad de implementar estrategias terapéuticas adicionales para reducir el riesgo de recurrencia y mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>4,5</sup>. El riesgo de recurrencia está relacionado con factores como el tamaño tumoral, el grado nuclear, el estadio de la enfermedad y la afectación de los ganglios linfáticos<sup>6</sup>.

Tras el beneficio de los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en el tratamiento de la enfermedad metastásica, se han llevado a cabo múltiples estudios de fase 3 para evaluar su eficacia en el contexto adyuvante. Se ha analizado el posible papel del sunitinib (S-TRAC<sup>7</sup>, ASSURE<sup>8</sup>), sorafenib (SORCE<sup>9</sup>, ASSURE<sup>8</sup>), axitinib (ATLAS<sup>10</sup>) y pazopanib (PROTECT<sup>11</sup>), y todos ellos han arrojado resultados negativos en el contexto adyuvante. El único estudio positivo fue el S-TRAC, que demostró el beneficio de sunitinib en supervivencia libre de progresión, pero no en supervivencia global. Estos resultados, en conjunto con el perfil de toxicidad, limitaron su impacto clínico. De manera similar, los inhibidores de mTOR, como everolimus y temsirolimus no han demostrado beneficio clínico relevante en este escenario<sup>12</sup>.

En los últimos años, la introducción de los inhibidores de punto de control inmunitario (ICIs) ha cambiado significativamente el tratamiento del CCR avanzado<sup>13-15</sup>. La eficacia de estos tratamientos en la enfermedad metastásica ha llevado a explorar su papel en el entorno adyuvante. Sin embargo, varios estudios, como el PROSPER (nivolumab)<sup>16</sup>, CheckMate 914 (nivolumab + ipilimumab)<sup>17</sup> e IMmotion010 (atezolizumab)<sup>18</sup> han obtenido resultados mayoritariamente negativos. En este contexto, el estudio KEYNOTE-564 es el primero en demostrar beneficios significativos tanto en supervivencia libre de enfermedad (SLE) como en supervivencia global (SG)<sup>19-21</sup>.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de muerte celular programada (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Mediante el bloqueo de PD-1, a través de su unión a PD-L1 y PD-L2, -expresados tanto en las células presentadoras de antígenos como en las células tumorales u otras células del microambiente tumoral-, pembrolizumab potencia la respuesta de las células T.

## 5. EFICACIA

La eficacia de pembrolizumab en este contexto adyuvante se evaluó en el ensayo clínico KeyNote-564<sup>19-21</sup>, un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) o placebo, durante un máximo de 17 ciclos (1 año de tratamiento) o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de carcinoma de células claras, con alto riesgo de recurrencia definido por protocolo como:

- i) **Riesgo intermedio-alto:** pacientes con pT2, sin afectación ganglionar (N0) ni metastásica (M0), con grado nuclear 4 o características sarcomatoides; o pacientes con pT3 N0 M0 con cualquier grado nuclear.
- ii) **Riesgo alto:** pacientes con pT4 N0 M0 independientemente del grado nuclear; o pacientes con cualquier T con afectación ganglionar (N+) M0.
- iii) **M1 NED:** pacientes con nefrectomía y resección completa de lesiones metastásicas (excepto metástasis óseas o cerebrales). La metastasectomía podía realizarse en el mismo momento de la nefrectomía o dentro del año posterior a esta.

Los pacientes debían tener un ECOG 0-1 y no podían haber recibido tratamiento previo sistémico para cáncer renal. Se estratificaron según la resección de metástasis (M0 vs M1 NED), y, dentro del grupo de pacientes M0, según el estado funcional ECOG (0 vs 1) y región geográfica (EE.UU. vs fuera de EE.UU.).

El objetivo principal del estudio fue analizar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y como objetivos secundarios se analizaron la supervivencia global (SG) y los resultados reportados por los pacientes o PROs (patient-reported outcomes), evaluados mediante las escalas FKSI-DRS y EORTC-QLQ-C30.

Se incluyeron un total de 994 pacientes, 496 en el brazo de pembrolizumab y 498 en el brazo de placebo. Las características basales estaban bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, con una mediana de edad de 60 años (rango 25-84) en ambas ramas. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad M0 de riesgo intermedio-alto (86,1% en el brazo de pembrolizumab y 86,9% en el de placebo). Los pacientes con enfermedad de alto riesgo representaron el 8,1% y el 7,2%, respectivamente, mientras que solamente el 5,8% de los pacientes eran M1 NED.

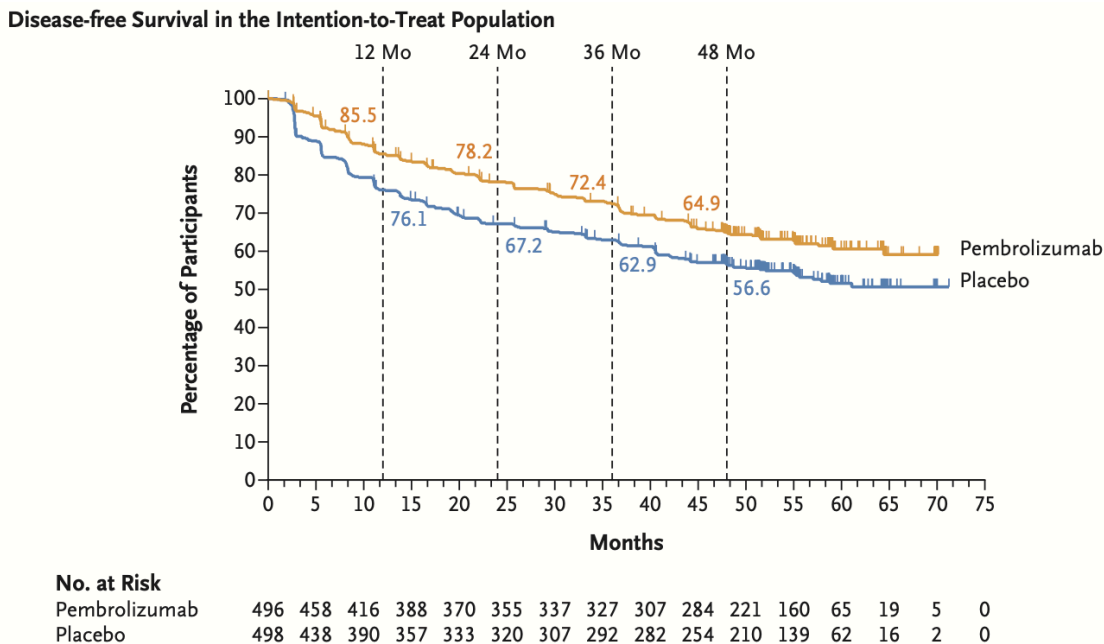
En el brazo de pembrolizumab, el 61,1% de pacientes completaron los 17 ciclos. La principal razón de discontinuación fue la toxicidad (21,3%), seguida de la recurrencia de la enfermedad (10,5%). En el brazo de placebo, el 73,6% completaron los 17 ciclos, siendo la causa más frecuente de discontinuación la recurrencia de la enfermedad (20,2%).

Tras una mediana de seguimiento de 24,1 meses, pembrolizumab demostró una mejora significativa en la SLE frente a placebo (mediana no alcanzada en ambos grupos). La probabilidad de SLE a los 24 meses fue del 77,3% para pembrolizumab frente al 68,1% para placebo (HR 0,68; IC95% 0,53-0,87; p=0,002)<sup>19</sup>. En análisis posteriores, con mayor seguimiento (mediana de 57,2 meses), se confirmó el beneficio con una HR 0,72 (IC95% 0,59-0,87)<sup>21</sup> (Figura 1). El análisis de subgrupos demostró un beneficio consistente en todos los subgrupos. En los datos actualizados con mayor seguimiento, se observó una HR para la SLE de 0,76 (IC95% 0,61-0,95) en el grupo de pacientes de riesgo intermedio-alto,

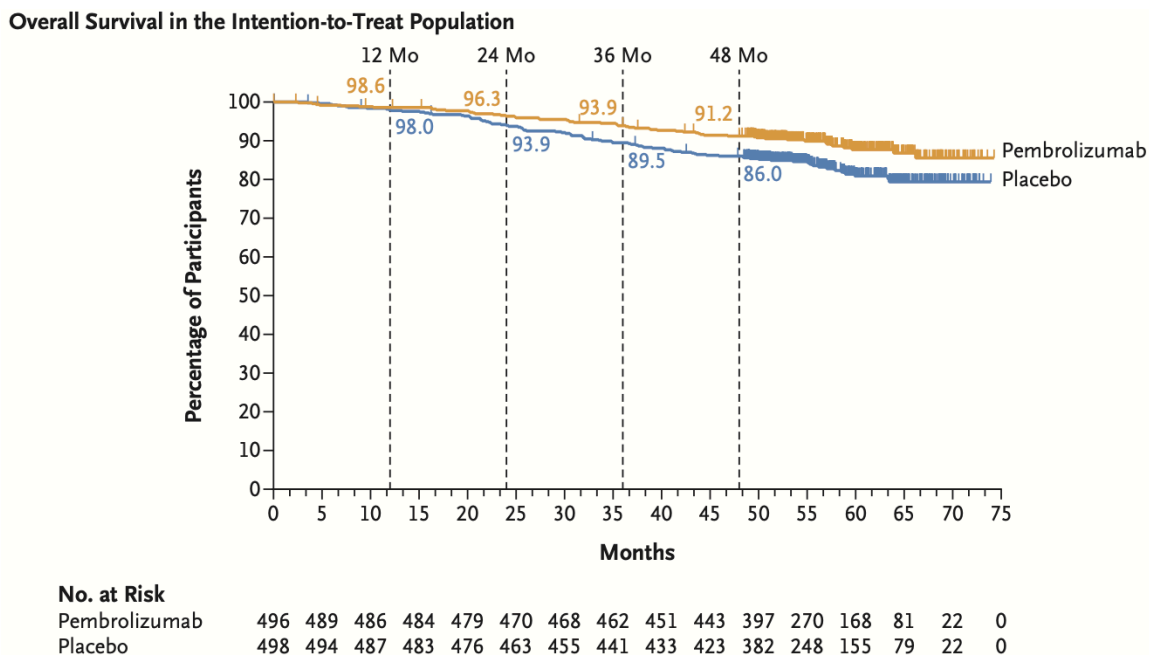
una HR de 0,61 (IC95% 0,35-1,08) para el grupo de pacientes con alto riesgo de recidiva y una HR de 0,40 (IC95% 0,20-0,81) en el grupo M1 NED.

En cuanto a la supervivencia global, en el primer análisis, con datos aún inmaduros, la mediana no se había alcanzado en ninguno de los grupos. La HR fue de 0,54 (IC95% 0,30-0,96; p=0,0164), sin alcanzar la significación estadística preplanificada. El porcentaje de pacientes vivos a los 24 meses fue del 96,6% con pembrolizumab y del 93,5% con placebo. Con un mayor seguimiento, la mediana de SG sigue sin alcanzarse en ambos grupos, con una HR de 0,62 (IC95% 0,44-0,87; p=0,005), alcanzado la significación estadística (Figura 2) <sup>21</sup>.

Se analizó también la supervivencia libre de progresión 2 (SLP2). Tras una mediana de seguimiento de 30 meses, la mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos, con una HR de 0,57. Un total de 67 pacientes en el brazo de pembrolizumab (79,7%) y 99 en el de placebo (79,8%) recibieron al menos una nueva línea de tratamiento sistémico, principalmente TKIs (89,5% y 85,8%, respectivamente). Además, un 20,2% y un 15,3% recibieron radioterapia, y el 27,3% y 29% se sometieron a cirugía, en los brazos de pembrolizumab y placebo, respectivamente <sup>20</sup>.



**Figura 1: Supervivencia libre de enfermedad tras una mediana de 57,2 meses de seguimiento.**



**Figura. 2: Supervivencia global tras una mediana de 57,2 meses de seguimiento**

La calidad de vida se analizó como objetivo secundario mediante las escalas FKSI-DRS y EORTC-QLQ-C30. Las tasas de cumplimiento fueron superiores al 90% en la medición basal, mientras que en la semana 52 las escalas fueron completadas por un porcentaje menor, en torno al 62-65%.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en las puntuaciones medias de ambas escalas desde la medición basal hasta la semana 52 entre los grupos de pembrolizumab y placebo. La mayoría de las puntuaciones se mantuvieron estables, lo cual sugiere que el tratamiento con pembrolizumab no compromete la calidad de vida de los pacientes <sup>22</sup>.

Existen varios metaanálisis <sup>23-25</sup> que evalúan los resultados de eficacia y el perfil de seguridad de diferentes terapias adyuvantes para el carcinoma de células renales, incluyendo los TKIs y la inmunoterapia. Estos estudios muestran que pembrolizumab ofrece un beneficio superior en términos de SLE y SG en comparación con los TKIs. En cuanto a efectos adversos, aunque todos los tratamientos adyuvantes muestran un perfil de seguridad menos favorable que placebo, pembrolizumab presenta una menor incidencia de eventos adversos en comparación con los TKIs. Estos metaanálisis se deben interpretar con cautela, ya que presentan limitaciones, como son diferencias en las poblaciones analizadas, variaciones en los subtipos histológicos y las discrepancias en los modelos de estratificación de riesgo.

## 6. SEGURIDAD

En el análisis de seguridad del estudio KeyNote-564<sup>19-21</sup> se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de pembrolizumab o placebo. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,1 meses en ambos brazos.

Un 96,3% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab y un 91,1% en el de placebo presentaron algún evento adverso. Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  ocurrieron en un 32,4% y en un 17,7% de los pacientes durante el tratamiento con pembrolizumab o placebo, respectivamente. Los eventos adversos más comunes en ambos grupos fueron la astenia (29,7% en el brazo de pembrolizumab y 24,2% en el brazo de placebo), diarrea (25,4% y 22,4%, respectivamente), prurito (22,7% y 13,1%, respectivamente) y artralgias ((22,1% y 18,8%, respectivamente). Los eventos adversos que se presentaron con mayor diferencia en el grupo de pembrolizumab fueron el hipotiroidismo (21,1% vs 3,6% en placebo), hipertiroidismo (11,9% vs 0,2%), prurito (22,7% vs 13,1%) y rash (20,1% vs 10,7%). La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 20,7% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab y en el 2% de los que recibieron placebo. Las interrupciones de dosis ocurrieron en el 25,8% y el 14,9%, respectivamente.

En cuanto a los eventos adversos de grado  $\geq 3$  relacionados con el tratamiento, estos se produjeron en el 18,9% de los pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 1,2% de los pacientes con placebo. No se registraron muertes relacionadas con pembrolizumab o placebo.

Los eventos adversos inmunomediados, previamente definidos por protocolo, ocurrieron en el 34,6% de los pacientes con pembrolizumab y en el 5,8% de aquellos que recibieron placebo. Entre estos, los eventos de grado  $\geq 3$  se produjeron en el 8,6% y el 0,6% de los casos, respectivamente.

	<b>Pembrolizumab (N=488) n (%)</b>	<b>Placebo (N=496) n (%)</b>
Cualquier evento adverso	470 (96,3)	452 (91,1)
Eventos adversos $\geq 3$	158 (32,4)	88 (17,7)
Discontinuación de tratamiento por EA	101 (20,7)	10 (2,0)
Interrupciones de dosis por EA	125 (25,8)	73 (14,9)

## 7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Pembrolizumab es el primer tratamiento que ha demostrado en un estudio fase 3 prospectivo y aleatorizado, un beneficio en la supervivencia global en un contexto adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con riesgo intermedio-alto o alto de recidiva después de nefrectomía.

Pembrolizumab ha sido aprobado por FDA en noviembre de 2021 y por EMA tras el informe positivo de la CHMP en enero de 2022.

La magnitud del beneficio clínico según la escala ESMO-MCBS clasifica el tratamiento con pembrolizumab en su indicación como tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con alto riesgo de recurrencia como nivel A de magnitud de beneficio (máxima categoría de beneficio clínico).

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El estudio KeyNote-564<sup>19-21</sup> es el primero que ha demostrado un beneficio significativo en SLE y SG en el tratamiento adyuvante del carcinoma de células renales. En este estudio se ha observado un beneficio clínico y estadísticamente significativo, con una probabilidad de SLE a los 24 meses del 77,3% para pembrolizumab frente al 68,1% para placebo (HR 0,68; IC95% 0,53-0,87; p=0,002). También se ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global (HR: 0,62; IC95% 0,44-0,87; p=0,005), no habiéndose alcanzado la mediana en ninguno de los grupos tras una mediana de seguimiento de 57,2 meses. Además, pembrolizumab tiene un perfil de toxicidad manejable y no compromete la calidad de vida de los pacientes<sup>19-21</sup>.

Hasta el momento es el único tratamiento aprobado por la EMA en el escenario adyuvante de pacientes con carcinoma de células renales, por lo que su uso no desplaza a ningún otro tratamiento existente.

La mayoría de los diagnósticos de carcinoma de células renales se realizan en estadios localizados, donde la cirugía mediante nefrectomía es el tratamiento principal. Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes presentan recaídas dentro de los 2 o 3 años posteriores a la cirugía<sup>4,5</sup>, lo que pone de manifiesto la necesidad de estrategias terapéuticas adicionales para reducir el riesgo de recurrencia.

Diversos estudios han evaluado el posible papel de los TKIs en el escenario adyuvante, siendo todos ellos negativos<sup>7-11</sup>. Sunitinib, en el estudio S-TRAC, fue el único que demostró beneficio en SLP, pero no en SG. Estos resultados, junto con su perfil de toxicidad, limitaron su impacto clínico y este tratamiento no obtuvo la aprobación de la EMA. Existen otros estudios que están evaluando el papel de nivolumab (CheckMate 914)<sup>17</sup>, atezolizumab (IMmotion010)<sup>18</sup> y durvalumab (RAMPART)<sup>26</sup> en el escenario adyuvante del carcinoma de células renales. Hasta el momento, los resultados preliminares de los estudios CheckMate-914 e IMmotion010 han sido negativos. Las diferencias observadas pueden explicarse, al menos en parte por las propiedades y características diferentes de cada inhibidor de punto de control inmune, así como por las diferencias en el diseño y poblaciones incluidas. Como ejemplo, en el estudio CheckMate-914 el tratamiento adyuvante se planificó durante 6 meses, mientras que en el KeyNote-564 la duración era de 1 año.

Dentro del estudio KeyNote-564, aproximadamente la mitad de los pacientes en el grupo de placebo no presentaron recurrencia de la enfermedad, lo que resalta la importancia de identificar biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes que realmente se benefician de la terapia adyuvante.

Pembrolizumab está incluido como opción de tratamiento en diferentes guías internacionales como NCCN<sup>14</sup>, ESMO<sup>15</sup> o SEOM<sup>13</sup>.

Por tanto, considerando el beneficio significativo demostrado en SLE y SG, se propone el uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de células renales con riesgo intermedio-alto o alto de recidiva, ya sea después de nefrectomía o después de nefrectomía y resección completa de las lesiones metastásicas.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022 Oct;82(4):399–410.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Las cifras del cáncer en España. 2024.
4. Fitzgerald KN, Motzer RJ, Lee CH. Adjuvant therapy options in renal cell carcinoma - targeting the metastatic cascade. *Nat Rev Urol.* 2023 Mar;20(3):179–93.
5. Tacconi EMC, Tuthill M, Protheroe A. Review of Adjuvant Therapies in Renal Cell Carcinoma: Evidence to Date. *Onco Targets Ther.* 2020;13:12301–16.
6. Mattila KE, Vainio P, Jaakkola PM. Prognostic Factors for Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Their Application in Adjuvant Therapy. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 4;14(1).
7. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2246–54.
8. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 May 14;387(10032):2008–16.
9. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):4064–75.
10. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018 Dec 1;29(12):2371–8.
11. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 10;35(35):3916–23.
12. Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, Stein MN, Meng M V, Alva AS, et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind,

- placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Sep 23;402(10407):1043–51.
13. Méndez-Vidal MJ, Lázaro Quintela M, Lainez-Milagro N, Perez-Valderrama B, Suárez Rodríguez C, Arranz Arija JÁ, et al. SEOM SOGUG clinical guideline for treatment of kidney cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2732–48.
  14. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Bagshaw H, Baine M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Kidney Cancer, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Feb;22(1):4–16.
  15. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2024 Jun;35(6):485–90.
  16. Allaf M, Kim SE, Harshman LC, McDermott DF, Master VA. LBA67 Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1432–3.
  17. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):821–32.
  18. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1103–16.
  19. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683–94.
  20. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Sep;23(9):1133–44.
  21. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1359–71.
  22. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Symeonides S, Hajek J, et al. Patient-Reported Outcomes in KEYNOTE-564: Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo for Renal Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2024 Feb 2;29(2):142–50.
  23. Laukhtina E, Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R, Rajwa P, Yanagisawa T, et al. Pembrolizumab outperforms tyrosine kinase inhibitors as adjuvant treatment in patients with high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol Oncol*. 2022 Feb;5(1):120–4.
  24. Riaz I Bin, Sipra QUAR, Naqvi SAA, He H, Siddiqi R, Islam M, et al. Quantifying absolute benefit for adjuvant treatment options in renal cell carcinoma: A living interactive systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Jul;175:103706.
  25. Guo L, An T, Huang Z, Chong T. A network meta-analysis evaluating the efficacy and safety of adjuvant therapy after nephrectomy in renal cell carcinoma. *BMC Urol*. 2024 Mar 7;24(1):55.
  26. Oza B, Frangou E, Smith B, Bryant H, Kaplan R, Choodari-Oskooei B, et al. RAMPART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in

patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. Contemp Clin Trials. 2021 Sep;108:106482.

## **10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Participación en reuniones de asesoría, sesiones remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Janssen, Astellas, Roche, Sanofi, Bayer, IPSEN, Novartis, MSD, BMS, Merck, Advanced Accelerator Applications (AAA).