

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO

### **Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento en monoterapia del carcinoma de células renales avanzado tras progresión a tratamiento previo**

#### **1. RESUMEN**

El carcinoma de células renales (RCC) es el tumor maligno más frecuente del riñón y representa un 2-5% de todos los tumores sólidos. Alrededor de 340.000 casos son diagnosticados cada año y unos 144.000 pacientes mueren como consecuencia de esta enfermedad en el mundo. Las tasas de incidencia más elevadas se observan en Europa, Norteamérica y Australia siendo Australia, India, Japón, África y China las regiones con las tasas más bajas. Dentro de la propia Unión Europea hay una marcada variabilidad y es la República Checa el país que ostenta las tasas de incidencia más elevadas (15.3 casos/100.000 varones). En España unos 6.500 nuevos casos de esta enfermedad fueron diagnosticados en 2012. Se trata de un tumor que afecta con mayor frecuencia a los hombres (casi el doble que a las mujeres) y que en más del 75% de los casos se diagnostica por encima de los 60 años de edad. Se han descrito diferentes variantes histológicas que se corresponden con bases citogenéticas y comportamiento clínico específico, que incluyen el carcinoma renal de células claras [ccRCC](75%), los tumores papilares (10%), los tumores cromóforos (5%) y otros como los tumores de los tubos colectores y aquellos con traslocación.

El RCC se diagnostica en la mayor parte de los casos como una enfermedad localizada. Sin embargo, alrededor de un 30% de los pacientes debutan con un tumor diseminado y adicionalmente hasta un tercio de aquellos con enfermedad localizada de inicio presentarán una recaída a lo largo del curso de la enfermedad.

Los resultados terapéuticos en RCC avanzado han sido históricamente pobres considerándose un tumor quimiorresistente con escasas opciones de tratamiento. Sin embargo, en la última década el mejor conocimiento de la biología molecular del RCC ha permitido un desarrollo terapéutico notable. La angiogénesis mediada por el factor de transcripción HIF-alfa se ha identificado como un proceso crítico en este tumor y los elementos implicados en la misma como dianas terapéuticas válidas. Así, anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] (bevacizumab), inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR]

(sunitinib, pazopanib, sorafenib y axitinib) y los inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus) se han posicionado como opciones de tratamiento validas en primera y posteriores líneas de tratamiento. Este posicionamiento ha sido a expensas fundamentalmente de mejoras en supervivencia libre de progresión (SLP) en los respectivos estudios pivotaes. A pesar de esta sustancial mejora, la mayor parte de los fármacos no han podido demostrar un beneficio neto en supervivencia global (SG). Adicionalmente, los resultados terapéuticos tras progresión a una primera línea han sido modestos con independencia del agente aprobado en esta indicación que se use (Everolimus o Axitinib), encontrándose la SLP entorno a los 5 meses y la SG alrededor de 15-20 meses.

En este contexto se han publicado recientemente los resultados de un ensayo fase III randomizado (CheckMate 025) que pone de manifiesto como la inhibición del receptor de muerte programada ("*Programmed Death-1*" [PD-1]) mediante la administración quincenal del anticuerpo monoclonal Nivolumab [Opdivo®] impacta positivamente tanto en SG como en tasas de respuestas cuando se compara con uno de los tratamientos estándar en dicha indicación (everolimus).

Nivolumab es el primero de un nuevo grupo de fármacos que actúan inhibiendo la vía PD1/ PD-L1 y facilitando la acción de los linfocitos T activados frente a las células tumorales que ya ha demostrado actividad recibiendo aprobación en melanoma avanzado y en carcinoma no microcítico de pulmón.

El estudio CheckMate 025 evalúa Nivolumab en una población de pacientes con RCC avanzado pre tratados y confirma una reducción en el riesgo de muerte de un 27% con un beneficio numérico en SG de 5.4 meses para los pacientes tratados con Nivolumab frente a la rama control (25m Vs 19.6m). Adicionalmente Nivolumab produce unas tasas de respuestas muy superiores (25% Vs 5%) y muestra un perfil de seguridad favorable con escasos eventos grado 3-4.

Estos datos han conducido a las agencias reguladoras (FDA y EMA) a aprobar su utilización en la indicación de carcinoma renal avanzado tras progresión a terapia sistémica previa.

A continuación se revisa de forma sistemática la información relativa a esta molécula y su indicación para el tratamiento del RCC avanzado tras progresión a tratamiento previo.

## 2. TÍTULO:

Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento en monoterapia del carcinoma de células renales avanzado tras progresión a tratamiento previo.

## 3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Mayo de 2016

## 4. CONTENIDO:

### 4.1. Identificación y descripción del fármaco

**4.1.1. Nombre genérico:** Nivolumab (previamente BMS-936558, ONO4538, MDX-1106)

**4.1.2. Nombre comercial:** Opdivo®, [Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, EE UU].

#### 4.1.3. Estructura química:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une a PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Su estructura química corresponde a una proteína que consta de cuatro cadenas polipeptídicas (dos pesadas y dos ligeras) y tiene un peso molecular de 146.221 Dalton.

Nivolumab se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. En concreto mediante la inserción de la secuencia de la región variable de inmunoglobulinas anti-PD-1 obtenidas de ratón en cadenas kappa y en la región constante de IgG4 humanas con mutación S228P (que mejora su estabilidad). Se presenta como un líquido incoloro o amarillo pálido, transparente u opalescente que puede contener algunas pocas partículas. La solución tiene, aproximadamente, un pH de 6,0 y una osmolaridad de 340 mOsm/Kg.

#### 4.1.4. Indicación clínica evaluada:

Nivolumab en monoterapia para el tratamiento del carcinoma renal avanzado en progresión tras tratamiento previo.

**4.1.5. Laboratorio:** Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, EE UU].

#### 4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2 ,  
Código ATC: L01XC17

**4.1.7. Vía de administración:** Intravenosa

**4.1.8. Tipo de dispensación:** Hospitalaria

**4.1.9. Presentaciones y precios:**

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de Nivolumab. Se presenta en viales para inyección de 4 ml (40 mg) cuyo PVL es de 570 Euros y de 10 ml (100 mg) cuyo PVL es de 1425 Euros.

## **4.2. Área de acción farmacológica**

### **4.2.1. Mecanismo de acción:**

Nivolumab es un HuMAb de tipo IgG4 que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos sinérgicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

### **4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación:**

#### **Agencia Europea del Medicamento (EMA) :**

- Nivolumab ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del **melanoma irresecable o metastásico** con fecha **19 de junio de 2015** y para el tratamiento del **carcinoma no microcítico de pulmón**

**(CNMP) escamoso** tras progresión a tratamiento quimioterápico el **20 de Julio de 2015**.

- Adicionalmente el **25 de Febrero de 2016** el CHMP comunico dos opiniones positivas recomendando un cambio en los términos de la aprobación de Nivolumab de la siguiente manera:
  - Nivolumab se indica para el tratamiento del **RCC avanzado tras una terapia previa** y se amplía su indicación para **CNMP incluyendo las histologías no escamosas**.

#### **“Food and Drug Administration” (FDA):**

- La FDA aprobó el uso de Nivolumab para el **melanoma** avanzado o irreseccable con fecha **22 de diciembre de 2014**.
- En relación al **CNMP avanzado previamente tratado** con quimioterapia el día **4 de marzo de 2015** aprobó el uso de Nivolumab para los tumores escamosos y el **9 de Octubre de 2015** para los CNMP no escamosos.
- El **23 de Noviembre de 2015** la FDA aprobó el uso del Nivolumab para el tratamiento del **cáncer renal avanzado en progresión tras tratamiento previo**.
- 

#### **4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido pre-medicación):**

- **Posología:** La dosis recomendada de Nivolumab es **3 mg/kg** administrado por vía intravenosa durante 60 minutos **cada 2 semanas**.
- **Forma de preparación:** Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión. La perfusión se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos.
- **Forma de administración:** Nivolumab se utiliza sólo por vía intravenosa. Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos. No precisa de pre-medicación específica. La dosis total necesaria de Nivolumab se puede administrar directamente como una solución

de 10 mg/ml o se puede diluir hasta una concentración tan baja como 1 mg/ml con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%). La perfusión se debe administrar a través de un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ . La perfusión es compatible con contenedores de PVC y poliolefina, frascos de vidrio, equipos de perfusión de PVC y filtro en línea con membranas de poliétersulfona con tamaños de poro de 0,2  $\mu\text{m}$  a 1,2  $\mu\text{m}$ .

- Nivolumab no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso. La perfusión de Nivolumab no se debe administrar simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Tras la administración de la dosis, de nivolumab purgar la vía con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).
- El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.
- Eliminación: No almacenar la solución para perfusión no utilizada para su reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### 4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. **Absorción:** Se administra por vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%.

4.2.4.2. **Distribución:** La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 9,5 ml/h y 26,7 días, y 75,3  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente, de acuerdo con un análisis de FC poblacional. El CL de

nivolumab se vio incrementado con el aumento del peso corporal. La dosificación normalizada en función del peso corporal generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (34-162 kg).

#### 4.2.4.3. **Metabolismo:**

No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Se espera que se degrade por endocitosis en hepatocitos y células del sistema retículo-endotelial dando lugar a pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

En los múltiples estudios llevados a cabo la inmunogenicidad de Nivolumab no se ha considerado clínicamente relevante en base a los bajos títulos de anticuerpos anti fármaco detectados en suero de los pacientes y la escasa repercusión en el aclaramiento del fármaco.

#### 4.2.4.4. **Eliminación**

La vida media de eliminación en el rango de dosis descrito está entre 17 y 27,5 días tras una dosis única o tras dosis administradas cada dos semanas.

### **Evaluación de la eficacia**

Los estudios en los que se ha evaluado la eficacia de Nivolumab bien como objetivo primario o secundario se recogen en la tabla adjunta y se comentan a continuación (Tabla 1)



Código del Estudio	Tipo de ensayo	Objetivo Primario	Diseño	Ramas	n	Población
CA-209-003	Fase 1	Seguridad Tolerabilidad MTD	2 Cohortes: 1.-Escalada 2.- Expansión	Nivo [cada 2 s] 1.-: 1,3,10 mg/Kg 2.-: 1 y 10 mg/Kg	306 total [34 RCC] 18 [1mg/Kg] 16 [10 mg/Kg]	NSCLC mRCC CRC mCRPC
CA-209-009	Fase 1b randomizado	Farmacodinamia Act. Inmunomoduladora	4 brazos 3 pre-tratados 1 naive	Nivo [cada 3s] 1.-0,3 mg/Kg 2.- 2 mg/Kg 3.-10 mg/Kg 4. 10 mg/Kg	91 24 naive terapia 67 pre-tratados	mRCC Pre-tratados o naive
CA-209-010	Fase 2 randomizado/ escalada de dosis	Relación dosis- respuesta medido por PFS	3 brazos	Nivo [cada 3s] 1.-0,3 mg/Kg 2.- 2 mg/Kg 3.-10 mg/Kg	167 59 [0,3 mg /Kg] 54 [2 mg/kg] 54 [10 mg/kg]	mRCC pre- tratados
CA-209-025	Fase III randomizado abierto	Supervivencia Global	2 brazos	1.- Nivo 3mg/kg cada 2s 2.-Everolimus 10mg/24h vo	821 410 Nivo 411 Everolimus	mRCC pre- tratados (Max 3; 2 antiangiogenicos)
CA-209-16	Fase 1	Seguridad/Tolerabilidad	5 brazos	1.- Nivo+ Suni 2.-Nivo + Pazo 3,4,5.-Nivo+ Ipi	117	mRCC
CA 209-214	Fase 3 randomizado abierto	Supervivencia Global	2 brazos	1.- Nivo+Ipi 2.- Sunit	---	mRCC naive de tratamiento

Tabla 1. Resumen de los estudios en los que se evalúa la actividad de nivolumab en distintos contextos en monoterapia o combinación. MTD: Dosis máxima tolerada. ; Nivo: Nivolumab; Suni: Sunitinib; Pazo: Pazopanib; Ipi: Ipilimumab.mRCC: Cáncer renal avanzado. NSCLC: Cáncer de pulmón no microcítico. mCRPC: Cáncer de próstata metastásico.

#### 4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

##### 4.3.1.1 Ensayos clínicos disponibles

Existen cinco ensayos clínicos en los que Nivolumab ha sido testado en pacientes con RCC avanzado de los que disponemos de datos y uno actualmente en curso sin resultados aun.



1. **Ensayo CA 209-003** : Se trata de un **ensayo Fase 1b**, abierto, de escalada de dosis de Nivolumab en pacientes con tumores sólidos seleccionados avanzados o recurrentes. El ensayo consta de dos cohortes, una **de escalada de dosis** donde se testaron regímenes de 1,3 y 10 mg/Kg IV cada 2 semanas y otra **cohorte de expansión** con 5 tipos tumorales específicos incluyendo una cohorte de 34 pacientes con cáncer renal que se trataron con dosis de 1 o 10 mg/Kg de Nivolumab cada 2 semanas siendo un ciclo considerado 8 semanas. Se trataba de una población pre-tratada (hasta **un 27% habían recibido 4 o más líneas de tratamiento**), con una media de edad de 58 años , predominio de varones (76%) y hasta un 88% con enfermedad visceral. La **supervivencia global fue de 22.4 meses** y las **tasas de respuesta de un 29%** (incluyendo todos los niveles de dosis). Las respuestas se observaron de forma precoz (40% antes de las 8 semanas y 70% antes de las 16) y fueron **mantenidas en el tiempo** con una **mediana de duración de 12.9 meses**. Se vieron respuestas tanto en el tumor primario como en distintas localizaciones metastásicas. La tolerancia fue globalmente favorable. Efectos adversos de tipo inmunológico relacionados con el fármaco fueron observados en un 56% incluyendo toxicidad cutánea (*rash* y prurito), diarrea, elevaciones de ALT e hipotiroidismo, si bien solo un 3% fueron grados 3-4. La neumonitis referida fue de un 3% sin llegarse a grados 3 o 4 en ningún caso. Estos datos llevaron a proseguir el desarrollo clínico del Nivolumab en fases ulteriores a diferentes dosis.
2. **Ensayo CA 209-009**: Se trata de un **estudio fase I**, randomizado, abierto, que investiga la **actividad inmunomoduladora de varias dosis** de nivolumab en pacientes con ccRCC avanzado. La población del estudio la conforman **pacientes que habían recibido tratamiento previo con antiangiogénicos** (más de una línea y no más de 3), los cuales eran randomizados a una de las siguientes tres ramas: Nivolumab 0,3 mg/Kg, 2 mg/Kg y 10 mg/Kg en régimen trisemanal.

Paralelamente se estableció **una cohorte de pacientes no tratados previamente** que recibieron Nivolumab a dosis de 10mg/Kg cada 3 semanas. El **objetivo primario** de este estudio fue la **farmacodinámica de Nivolumab en linfocitos T infiltrando el tumor y en quimoquinas** en suero. La actividad antitumoral, la seguridad y tolerabilidad y la asociación entre la expresión de PD-L1 y el perfil génico con respuesta, fueron objetivos secundarios de este estudio. Se trataron 91 pacientes, siendo un 26% *naïve* de tratamiento y un 74% previamente tratados. En 36 pacientes se dispuso de muestras adecuadas para estudios farmacodinámicos. **La presencia de infiltrados linfocitarios basales, la expresión de PD-L1 y un determinado perfil genético** se mostraron como posibles predictores de respuesta. Si bien era un objetivo secundario destacan los resultados de supervivencia global tanto en pacientes pre-tratados como en la rama de pacientes *naïve* alcanzándose en los primeros una **mediana de SG de 25 meses** en el grupo de 10 mg/Kg y no habiendo llegado a la mediana en los pacientes sin terapia previa. Así mismo las **tasas de respuesta oscilaron entre 9-23%** en las distintas cohortes y con unas tasas de supervivencia libre de progresión a los 6 meses de 18 a 49%. En conjunto, se trata de datos muy favorables en este tipo de poblaciones. El perfil de seguridad mostro un 18% de toxicidades g3-4 en la rama de pacientes pre-tratados destacando la toxicidad hepática, la diarrea y la toxicidad cutánea con un 5, 2 y 2 % respectivamente.

3. **Ensayo CA209-010:** Se trata de un **ensayo fase II** randomizado de escalada de dosis en pacientes con ccRCC avanzado o metastásico tras terapia antiangiogénica previa. Los pacientes eran aleatorizados a una de las tres siguientes ramas: 0.3 mg/Kg, 2 mg/Kg o 10 mg/Kg cada 3 semanas. El **objetivo primario** de este estudio fue la **SLP** tratando de establecerse, en base a su diseño, **una correlación entre la dosis y la actividad del fármaco**. Como objetivos secundarios se encontraban la evaluación de la actividad en términos globales (SG, SLP y respuestas) y la correlación de la actividad con la expresión de PD-L1. La población

del estudio incluía una distribución por género y edad propia de una cohorte de pacientes con cáncer renal. Alrededor de uno de cada cuatro pacientes pertenecían a un grupo de pronóstico desfavorable según MSKCC y un 30% habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento. Los resultados de actividad resultaron notables con una **SG de 18.5, 25.5 y 24.8 meses** respectivamente en las cohortes de 0.3, 2 y 10 mg/Kg respectivamente. Cuando se analizó la relación dosis-eficacia **no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre dosis mayores y más actividad**. El beneficio de Nivolumab fue independiente de la líneas previas y fue mayor en pacientes de buen pronóstico según MSKCC casi triplicando los datos del grupo de pobre pronóstico (36 meses Vs 12). La expresión de PD-L1 en células tumorales se postuló como predictor de mejor respuesta si bien la población con estas características era escasa en este estudio (n=11). Al igual que con la SG la SLP no dependió de la dosis siendo de 2.7, 4.0 y 4.2 en los grupos de 0.3, 2 y 10 mg/Kg respectivamente. **Las tasas de respuesta oscilaron entre un 20-22%** y de nuevo no dependieron de la dosis. En este estudio se analizaron específicamente las respuestas de acuerdo a los criterios específicos para inmunoterapias siendo los resultados muy similares a los observados con criterios RECIST. El perfil de seguridad fue muy similar al referido en estudios previos sin observarse una clara relación proporcional entre toxicidad y dosis.

4. **Ensayo CA209-016:** Se trata de un estudio fase I, abierto de Nivolumab en combinación con sunitinib, pazopanib o ipilimumab en pacientes con mRCC. Se definieron 5 brazos de tratamiento en los que Nivolumab ,a distintas dosis, se combinó con los fármacos referidos. El objetivo primario fue la seguridad y perfil de toxicidad y los objetivos secundarios incluyeron eficacia evaluada como tasas de respuestas, SG, PFS y duración de la respuesta. Como objetivo exploratorio se considero valorar la asociación entre la expresión de PD-L1 y la actividad. Este

estudio ha sido reportado en parte y resta conocer los datos de tolerabilidad y eficacia de gran parte de las cohortes.

5. **Ensayo CA209-025 (Checkmate 025).**- Se trata de un ensayo fase III, randomizado, abierto, donde se compara nivolumab frente a everolimus en pacientes con ccRCC avanzado o metastásico que hayan recibido tratamiento previo con antiangiogénicos. El **objetivo primario del estudio es la SG** y como objetivos secundarios se consideran las tasas de respuesta evaluadas por RECIST 1.1, la SLP, la duración de la respuesta y la correlación entre la expresión de PD-L1 y la duración de la SG. Entre Octubre de 2012 y Marzo de 2014 se randomizaron en una proporción 1:1, 822 pacientes y 821 (410 en rama de nivolumab y 411 en la de everolimus) recibieron tratamiento. La dosis de nivolumab fue de 3 mg/Kg administrada por vía IV cada 2 semanas y la de everolimus de 10 mg al día vía oral de forma continua. Esta dosis se eligió en base a los datos de FC y los datos extraídos de otras patologías. La edad media de los pacientes tratados fue de 64 años y alrededor de un 75% de los mismos fueron varones. Ambos brazos estaban bien balanceados en relación a las características mas relevantes como ECOG, edad, sexo, distribución geográfica, número de terapias previas y grupo pronostico según MSKCC. En concreto los pacientes pertenecían a grupos de bueno, intermedio y pobre pronóstico en un 35, 49 y 15% respectivamente, siendo esta distribución prácticamente superponible en ambas ramas. En relación al tratamiento recibido, un 72% de los pacientes habían recibido una línea previa con antiangiogénicos y el 28% dos. El análisis de los datos pone de manifiesto una **reducción en el riesgo de muerte de un 27%** y un beneficio en SG de 5.4 meses para los pacientes tratados con nivolumab frente a la rama control (25 meses Vs 19.6 meses; HR:0.73; 98.5% CI, 0.57–0.93;p=0.002). La tasa de pacientes vivos a los 6 y 12 meses fue de 89.2%/81.2% y 76%/66.7% respectivamente para nivolumab y everolimus. En relación a la SLP los resultados fueron muy similares para ambas ramas de tratamiento (4.6 meses nivolumab Vs

4.4 meses everolimus;  $p=0.1135$ ), lo que parece ser una constante en la mayor parte de los estudios con inmunoterapia en los que no se aprecia un beneficio inicial en SLP pero sin embargo si en la SG. Esta observación pudiera estar relacionada con la propia naturaleza de estos tratamientos y su forma de actuar. De hecho el análisis de la SLP en mayor profundidad revela como a los 12 meses las tasas de SLP son de 23%/19% para nivolumab y everolimus observándose una separación progresiva en el tiempo a favor de nivolumab con la aparición de una cola de la curva. En Checkmate 025 las tasas de respuestas fueron muy superiores para el brazo experimental. Así un 25% de respuestas objetivas se observaron para nivolumab frente a 5% para everolimus, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El tiempo medio a la respuesta fue de 3.5 meses para nivolumab frente a 3.7 para everolimus, objetivándose la mayor parte de las respuestas (74.8%) en las primeras 4 semanas de tratamiento con nivolumab y el 63% en aquellos pacientes tratados con everolimus. Estos datos de eficacia vienen acompañados de un perfil de seguridad favorable con solo un 19% de eventos adversos grado 3-4 para nivolumab [similar a los referido en estudios previos] frente a prácticamente el doble en la rama de everolimus (37%). Se observó igualmente una mejora en calidad de vida en la rama experimental (medida por el cuestionario FKSI-DRS) comparada con la rama control, si bien al ser un estudio abierto pudieran existir sesgos.

El análisis de eficacia por sub-grupos mostro de forma consistente un beneficio en todas las poblaciones previamente definidas con la excepción de los pacientes mayores de 75 años y la población asiática cuyos intervalos de confianza eran amplios y cruzaban el valor 1 debido al pequeño tamaño (ambos subgrupos estaban representados por solo 74 pacientes).

Como puntos de menos fortaleza de este estudio cabria resaltar el potencial sesgo inherente a cualquier estudio abierto. En concreto esto podría haber impactado en la valoración de la respuesta (que era por investigador y no una tercera parte) y en el mantenimiento del

tratamiento a pesar de progresión radiológica, que estaba permitido por protocolo, si bien en este último punto no hay diferencias marcadas entre ambas ramas.

Por otra parte resultan algo contradictorios los resultados reportados en relación al papel de la expresión de PD-L1 como factor predictor. A diferencia de datos previos en RCC y en otros tumores donde se ha objetivado un valor predictivo de respuesta para la expresión de PD-L1, en el CheckMate 025 la expresión de PD-L1 parece solo conferir un peor pronóstico con independencia del tratamiento recibido (nivolumab: 21.8 meses en PD-L1 + Vs 27 meses en PD-L1-). Cabe mencionar a este respecto que en la rama de Nivolumab hasta un 10% de los pacientes tenían un status de PD-1 desconocido, el impacto que esto pueda tener en los resultados finales es especulativo.

Actualmente esta en marcha el estudio CA209-214 que analiza el valor de nivolumab combinado con Ipilimumab frente a sunitinib en una población de pacientes con RCC avanzado que no han recibido tratamiento previo. No se dispone de datos aun.

#### 4.3.1.2. Informes de las agencias evaluadoras

El día 3 de Mayo de 2016 se publica el informe EPAR de la EMA [accesible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500205974.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf)]

#### 4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación.

En la misma indicación que nivolumab [pacientes con RCC avanzado tras progresión a tratamiento previo] nos encontramos con dos fármacos actualmente aprobados (everolimus y axitinib) y dos más, recientemente testados en ensayos pero que no disponen aun de indicación por las autoridades reguladoras (cabozantinib y lenvatinib).

A continuación se resume la información de cada uno de ellos:



## 1. Everolimus:

Everolimus (Afinitor®) es un inhibidor de mTOR de administración oral que fue comparado con placebo en un estudio fase III, doble-ciego, randomizado en pacientes con ccRCC avanzado que habían progresado a tratamiento previo con algún inhibidor tirosina quinasa de VEGFR [Estudio RECORD-1]. Cuatrocientos pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir everolimus (n=272) o placebo (n=138). El objetivo primario del estudio fue SLP determinada por una tercera parte independiente. Los objetivos secundarios incluyeron SG y seguridad. El estudio incluyó pacientes de segunda, tercera y ulteriores líneas de tratamiento. Los resultados de un análisis intermedio revelaron una diferencia significativa a favor de la rama experimental para SLP (4.0 vs. 1.9 months) lo que llevo a detener el estudio. Posteriormente se actualizaron los resultados del estudio confirmando el beneficio para everolimus en esta población [SLP 4.9 mese vs. 1.9 (HR, 0.33; p < 0.001)]. Mucositis, *rash* y astenia fueron los efectos adversos mas comúnmente reportados, si bien su severidad fue leve o moderada en la mayor parte de los casos. La neumonitis fue reportada en 22 pacientes (8%) de la rama de everolimus y de estos, 8 presentaron un grado 3. No se observaron diferencias significativas en SG [14.8 meses (everolimus) vs. 14.4 meses (placebo); HR 0.87; p=0.162].

Estos datos llevaron a la aprobación de everolimus por la FDA y la EMA en 2009 con la indicación de tratamiento para mRCC tras progresión a terapia basada en VEGF. Recientemente se han comunicado los resultados del Estudio RECORD-4 que no difieren a grandes rasgos de lo previamente referido. Se trata de un estudio fase II randomizado donde se evalúa la actividad de everolimus en una población pura de segunda línea. Un grupo de 134 pacientes estratificados en base a tratamiento previo recibido fueron tratados con everolimus 10mg al día. La SLP del grupo fue de 7.8 meses [95% I.C5.7-11], si bien en la cohorte específica de sunitinib previo (n=58) fue de **5.7 meses** (95% IC 3.7-11.3), y de 7.8 meses (95% IC 5,7-11) para el grupo que había recibido otros antiangiogénicos (n=62) y 12.9 meses para que aquellos que habían recibido citoquinas (n=14) como primera línea. La SG fue de 23.8 meses para todo el grupo y 23.8 y 17.2 para los grupos de sunitinib previo y otros antiangiogénicos respectivamente. Esto datos refrendan “a pequeña escala” lo que extrapolábamos del estudio RECORD-1 para los pacientes en segunda línea.



## 2. Axitinib:

Axitinib es un potente inhibidor del dominio tirosina quinasa del receptor VEGFR. Es más potente y selectivo que los inhibidores de primera generación y menos promiscuo. Axitinib fue evaluado frente a sorafenib en el estudio AXIS, un ensayo fase III, abierto, randomizado donde 723 pacientes con ccRCC avanzado que habían progresado a tratamiento previo [incluyendo sunitinib (54%), citoquinas (35%) y bevacizumab-IFN o temsirolimus (11%)] eran aleatorizados a recibir axitinib a dosis de 5 mg cada 12h o sorafenib, existiendo la posibilidad de escalar la dosis de axitinib hasta 10 mg dos veces al día. El objetivo primario de este estudio fue la SLP. Esta, fue globalmente superior para la rama de axitinib (**SLP mediana para todos los pacientes 6.7 meses** para axitinib Vs 4.7 meses para sorafenib) HR 0.67,  $p < 0.001$ ; Sin embargo cuando se analizaban las diferentes subpoblaciones la magnitud del beneficio fue diferente. Así los pacientes que habían recibido solo citoquinas como tratamiento previo presentaban una SLP alrededor de 12 meses con un HR de 0.46 mientras que aquellos **pre-tratados solo con sunitinib** alcanzaban una **SLP de 4.8 meses** [HR 0.74] y un 11% de respuestas: En relación a los objetivos secundarios axitinib logro una mayor tasa de respuestas que sorafenib (19.4% vs 9.4%;  $p < 0.001$ ) Los efectos adversos más comunes relacionados con axitinib incluyeron la hipertensión, diarrea y fatiga. En base a estos resultados la FDA aprobó axitinib para el tratamiento del ccRCC avanzado en segunda línea al igual que la EMA.

## 3. Cabozantinib:

Cabozantinib es un inhibidor tirosina quinasa de MET, AXL y VEGFR. Un ensayo aleatorizado fase III, abierto, comunicado recientemente (Estudio METEOR) randomizó 658 pacientes con ccRCC avanzado que habían progresado a al menos un tratamiento previo con inhibidores tirosina quinasa de VEGFR, a recibir cabozantinib [60 mg al día] o everolimus [10 mg al día]. El objetivo primario del estudio fue la SLP y los objetivos secundarios incluyeron la SG y las tasas de respuesta. El estudio fue positivo confirmándose una SLP de 7.4 meses para el brazo de cabozantinib frente a 3.8 meses para everolimus, ( $p < 0.001$ ; HR, 0.58; 95% [CI] 0.45-0.75). Las respuestas objetivas fueron de un 21 y un 5% para cabozantinib y everolimus respectivamente ( $p < 0.001$ ). Cuando se analizó la actividad en base a los tratamientos previos en un análisis post hoc, el grupo de pacientes que habían recibido **solo**

**sunitinib** mostraron una **SLP estimada de 9.1 meses** (95% CI, 5.6 to 11.2) para la rama de cabozantinib y 3.7 meses (95% CI, 1.9 to 4.2) para everolimus (HR 0.41). El mismo ejercicio en términos de respuesta determino que aquellos pacientes pre-tratados solo con sunitinib (n=76) mostraban **respuestas del 22%** (95% CI, 14-33) en la rama de cabozantinib y de 3% (95% CI, 0-9) en la rama de everolimus. En relación a la SG, los datos publicados relativos a un análisis intermedio mostraron una ventaja para la rama experimental pero sin significación estadística. Mas recientemente se ha comunicado a través de una nota de prensa del *sponsor* vinculada a la reciente aprobación del fármaco por la FDA (Mayo 2016) la confirmación de un beneficio en la SG para cabozantinib (21.4 meses) frente a la rama control (16.5 meses) con una reducción en el riesgo de muerte de un 34% (HR 0,66 (95% CI 0,52-0,83) En relación al perfil de seguridad, cabozantinib resulta un tratamiento moderadamente toxico habiendo precisado reducciones de dosis en hasta un 60% de los pacientes frente a un 25% en el brazo de everolimus, siendo sin embargo similar la tasa de discontinuación de tratamiento por efectos adversos en ambos grupos (9 vs 10%). Los efectos adversos más comunes incluyendo todos los grados asociados a cabozantinib incluyeron hipertensión, diarrea, astenia y nausea. Hasta un 68% de los pacientes en la rama de cabozantinib presentaron toxicidades grados 3-4 frente a un 58% en el brazo de everolimus.

La FDA ha procedido a la aprobación de **Cabozantinib** con fecha **25 de Abril de 2016** para el tratamiento de **pacientes con RCC avanzado previamente tratados**. No hay pronunciamiento de la EMA aun para esta indicación.

#### **4. Lenvatinib y Everolimus.**

Se han publicado recientemente en *Lancet Oncology* los resultados de un estudio fase II randomizado en pacientes con RCC avanzado que han progresado a un tratamiento previo con inhibidores tirosina quinasa de VEGFR. El estudio consta de tres ramas de tratamiento: a) Everolimus 10 mg al día b) Everolimus (5 mg al día) en combinación con el inhibidor tirosina quinasa de VEGFR1-3 Lenvatinib (18 mg al día) ; c) Lenvatinib (24 mg al día). Se trata de un ensayo con un tamaño muestral discreto, con unos 50 pacientes por rama cuyo objetivo primario es la SLP. Entre Marzo 2012 y June 2013 se randomizaron 153 pacientes en una proporción 1:1:1 a cada una de las tres ramas.

La combinación de lenvatinib con everolimus prolongo de forma significativa la SLP cuando se comparo con solo everolimus (**14.6 meses** [95% CI 5.9–20.1] vs 5.5 meses [3.5–7.1]; [HR] 0.40, 95% CI 0.24–0.68;p=0.0005), pero no cuando se comparo con lenvatinib en monoterapia (7.4 meses [95% CI 5.6–10.2]; HR 0.66, 95% CI 0.30–1.10; p=0.12). La comparación de Lenvatinib como agente único frente a everolimus en monoterapia resulto positiva para el primero en términos de SLP. (HR 0.61, 95% CI 0.38–0.98; p=0.048)

La toxicidad expresada en % de eventos grado 3-4 fue menor en la rama de everolimus (50%), que en las de Lenvatinib tanto en monoterapia (79%) o en combinación (71%). El efecto adverso severo mas común en el grupo de la combinación fue la diarrea, siendo la proteinuria en el brazo de agente único lenvatinib y la anemia para aquellos tratados solo con everolimus. Hubo dos muertes toxicas relacionadas con el fármaco de estudio, uno en la rama de lenvatinib y otro en la rama de la combinación. Estos datos han dado lugar a la aprobación por la FDA, el día 13 de mayo de 2016, de esta combinación.

#### Conclusión relativa a la actividad comparada

A la vista de la información previamente presentada Nivolumab se presenta como un fármaco que aúna un beneficio en términos de respuestas objetivas y de mejora de la supervivencia global en un contexto donde los fármacos previamente disponibles (Everolimus y Axitinib) proporcionaban una mejoría en la SLP (de inferior magnitud) así como unas tasas de respuesta netamente inferiores (considerando las limitaciones de las comparaciones indirectas). Adicionalmente ni everolimus ni axitinib demostraron beneficio en SG en los ensayos randomizados que dieron lugar a sus respectivas aprobaciones. Esto hace que Nivolumab se posicione como una opción prioritaria en este contexto.

Recientemente, sin embargo, se han comunicado los datos de cabozantinib que ha demostrado beneficios de magnitud comparable al nivolumab en términos de respuestas (25% y 21%) y OS (21.4 Vs 16.5 meses; HR 0.66) y, a diferencia de este, logra además un incremento en SLP frente a la rama control (7.4 meses Vs 3.8 meses).

Esto hace que ambos fármacos se posicionen como opciones terapéuticas en el nicho de segunda/tercera línea en RCC avanzado como datos de eficacia similares.

En este contexto deben integrarse datos como tolerabilidad, perfil tóxico, terapias previas y/o contraindicaciones para recibir alguno de estos dos fármacos a la hora de establecer una preferencia entre ambas opciones.

Por último mencionar que la reciente aprobación de la combinación de lenvatinib con everolimus añade una opción terapéutica adicional a considerar.

#### 4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

##### 4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Nivolumab ha sido aprobado tanto por la EMA como por la FDA para el tratamiento del RCC avanzado tras una terapia previa

##### 4.5.2. Categorización

Tratamiento de segunda línea o ulterior en pacientes con RCC avanzado

##### 4.5.3. Innovación

Nivolumab es el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico (inhibidores de las vías de control de los linfocitos a través del bloqueo de la interacción PD-1 con PD-L1-L2) que muestra eficacia en RCC avanzado previamente tratado en términos de SG y tasas de respuesta. Se trata de un mecanismo de acción innovador en esta área.

##### 4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

En el momento actual no hay un biomarcador predictivo de respuesta que pueda considerarse válido en este contexto y que sea de aplicabilidad inmediata. Múltiples estudios están tratando de identificar un perfil predictor que probablemente incluya varios elementos (histológicos, genéticos, etc...) La EMA en su informe EPAR indica como de obligado cumplimiento la ampliación del estudio de biomarcadores predictores de respuesta.

##### 4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Los pacientes candidatos a tratamiento dentro de esta indicación teniendo en cuenta incidencia, prevalencia, mortalidad, porcentaje de pacientes que no superan la

primera línea y aquellos que recibirán tratamiento dentro de ensayo clínico, se estiman en unos 2.000 pacientes/año en España.

#### 4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica

Este tratamiento ofrece una posibilidad de control de la enfermedad superior a sus comparadores actualmente aprobados en España (axitinib y everolimus) así como un perfil de tolerabilidad y toxicidad muy favorable. Sus datos de eficacia son comparables a los de Cabozantinib si bien el perfil de seguridad de este último es desfavorable comparativamente.

Nivolumab es una terapia que no está exenta de efectos secundarios, si bien estos son fundamentalmente de intensidad leve-moderada y pueden ser controlados si se aplican las recomendaciones indicadas en la ficha técnica para su tratamiento precoz. Además, parece apreciarse un subgrupo de largos supervivientes que no existe con la utilización de otros fármacos.

#### 4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad.

En términos generales el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia en pacientes con mRCC es consistente con los datos previos de las poblaciones de melanoma y CNMP sin haberse identificado nuevas toxicidades que requieran atención especial. Se puede estimar que se trata de un perfil de seguridad manejable utilizando medidas habituales de minimización de riesgo y las recomendaciones de manejo consensuadas.

A continuación se presenta de manera secuencial en forma de tablas los efectos adversos (EAs) más comunes observados en los 5 estudios principales que han conformado el desarrollo clínico de esta molécula.

	Nivolumab Dose (mg/kg)								Total (N = 34)			
	1 (n = 18)				10 (n = 16)				All Grade		Grade 3-4	
	All Grade		Grade 3-4		All Grade		Grade 3-4		All Grade		Grade 3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Any*</b>	15	83.3	2	11.1	14	87.5	2	25.0	29	85.3	6	17.6
<b>General disorders</b>												
Fatigue	6	33.3	0	0.0	8	50.0	0	0.0	14	41.2	0	0.0
Pyrexia	2	11.1	0	0.0	1	6.3	0	0.0	3	8.8	0	0.0
Chills	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Influenza-like illness	2	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Thirst	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
<b>Skin and cutaneous tissue disorders</b>												
Rash	7	38.9	0	0.0	2	12.5	0	0.0	9	26.5	0	0.0
Pruritus	4	22.2	0	0.0	2	12.5	1	6.3	6	17.6	1	2.9
Dry skin	3	16.7	0	0.0	1	6.3	0	0.0	4	11.8	0	0.0
<b>GI disorders</b>												
Diarrhea	5	27.8	0	0.0	1	6.3	0	0.0	6	17.6	0	0.0
Abdominal pain	2	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Dry mouth	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Nausea	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
<b>Investigations</b>												
ALT increased	2	11.1	0	0.0	2	12.5	1	6.3	4	11.8	0	0.0
AST increased	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Blood alkaline phosphatase increased	0	0.0	0	0.0	2	12.5	1	6.3	2	5.9	1	2.9
Blood thyroid-stimulating hormone increased	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Hemoglobin decreased	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Weight decreased	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase;

McDermott DF et al. *J Clin Oncol.* 2015.

Tabla Tox.1a. Efectos adversos que aparecieron en mas del 3% de los pacientes de las cohortes de 1 y 10 mg/Kg del ensayo CA-209-003

	Nivolumab Dose (mg/kg)								Total (N=34)			
	1 (n=18)				10 (n=16)				All Grade		Grade 3-4	
	All Grade		Grade 3-4		All Grade		Grade 3-4		All Grade		Grade 3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>												
Decreased appetite	3	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	8.8	0	0.0
Hyperuricemia	3	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	8.8	0	0.0
Hypophosphatemia	1	5.6	0	0.0	2	12.5	2	12.5	3	8.8	2	5.9
<b>Musculoskeletal disorders</b>												
Arthralgia	2	11.1	0	0.0	1	6.3	0	0.0	3	8.8	0	0.0
Pain in extremity	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
<b>Nervous system disorders</b>												
Dysgeusia	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Headache	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Neuropathy peripheral	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
<b>Respiratory disorders</b>												
Dyspnea	3	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	8.8	0	0.0
Allergic rhinitis	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
<b>Endocrine disorders</b>												
Hypothyroidism	3	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	8.8	0	0.0

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase;

McDermott DF et al. *J Clin Oncol.* 2015.

Tabla Tox.1b. Efectos adversos que aparecieron en mas del 3% de los pacientes de las cohortes de 1 y 10 mg/Kg del ensayo CA-209-003

Treatment-Related Immune-Mediated AEs	
AE	% (n/N)
<b>Any grade</b>	<b>56 (19/34)</b>
<b>Rash</b>	<b>27 (9/34)</b>
<b>Pruritus</b>	<b>18 (6/34)</b>
<b>Diarrhea</b>	<b>18 (6/34)</b>
<b>Increased ALT</b>	<b>12 (4/34)</b>
<b>Hypothyroidism</b>	<b>9 (3/34)</b>
<b>Grade 3–4</b>	<b>9 (3/34)</b>
<b>Pruritus, macular rash</b>	<b>3 (1/34)</b>
<b>Increased ALT</b>	<b>3 (1/34)</b>
<b>Acute respiratory failure</b>	<b>3 (1/34)</b>

Tabla Tox.1c. Efectos adversos de etiología inmune en el ensayo CA-209-003

Las tablas 1a, 1b y 1c vienen a ilustrar como la tolerancia fue globalmente favorable con escasos EAs grado 3-4. Hay que destacar que los EAs de tipo inmunológico relacionados con el fármaco fueron observados en un 56% incluyendo toxicidad cutánea (*rash* y prurito), diarrea, elevaciones de ALT e hipotiroidismo, si bien solo un 3% fueron grados 3-4. La neumonitis referida fue de un 3% sin llegarse a grados 3 o 4 en ningún caso.

Una pauta similar fue observada en los estudios que continuaron el desarrollo de Nivolumab y que resumen a continuación.

Occurring in $\geq 10\%$ of patients Event, n (%)	Previously Treated All (n = 67)		Treatment-Naïve Nivolumab 10 mg/kg (n = 24)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
<b>Total</b>	58 (87)	12 (18)	21 (88)	2 (8)
<b>Fatigue</b>	27 (40)	1 (2)	9 (38)	0
<b>Nausea</b>	12 (18)	0	2 (8)	0
<b>Pruritus</b>	8 (12)	0	3 (13)	0
<b>Diarrhea</b>	7 (10)	1 (2)	2 (8)	0
<b>Rash</b>	8 (12)	0	1 (4)	0
<b>Infusion-related reaction</b>	5 (8)	0	4 (17)	1 (4)
<b>Arthralgia</b>	4 (6)	0	4 (17)	0
<b>Select* adverse events (category)</b>				
<b>Skin</b>	19 (28)	1 (2)	6 (25)	0
<b>Gastrointestinal</b>	8 (12)	2 (3)	2 (8)	1 (4)
<b>Hepatic</b>	8 (12)	3 (5)	1 (4)	0
<b>Renal</b>	5 (8)	1 (2)	1 (4)	0
<b>Endocrine</b>	3 (5)	0	2 (8)	0
<b>Pulmonary</b>	2 (3)	1 (2)	1 (4)	0
<b>Infusion-related reaction</b>	7 (10)	0	6 (25)	1 (4)

Choueiri TK et al. Poster presentation at ESMO 2014. 1051PD.

Tabla Tox 2.a. Efectos adversos mas comunes del estudio fase I en pacientes con mRCC sin y con tratamiento previo con análisis de los potencialmente inmunes (Ensayo CA-209-009)



El perfil de seguridad en el estudio CA-209-009 si bien fue globalmente favorable mostro toxicidades g3-4 en la rama de pacientes pre-tratados a nivel hepático, digestivo (diarrea) y cutáneo con un 5, 3 y 2 % respectivamente.

Un comportamiento similar se observo en el estudio CA-209-010 donde de nuevo los efectos adversos relacionados con el sistema inmune a nivel cutáneo, hepático y digestivo son los que mas frecuentemente pueden llegar a un grado 3-4 si bien globalmente siguen manteniendo bajos porcentajes que oscilan entre un 2-4%

	Nivolumab, mg/kg					
	0.3 (n = 59)		2.0 (n = 54)		10.0 (n = 54)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
<b>Any event, %</b>	75	5	67	17	78	13
<b>AEs in ≥ 10% of patients in any group, %</b>						
<b>Fatigue</b>	24	0	22	0	35	0
<b>Nausea</b>	10	2	13	2	13	0
<b>Pruritus</b>	10	0	9	2	11	0
<b>Rash</b>	9	0	7	0	13	0
<b>Diarrhea</b>	3	0	11	0	15	0
<b>Appetite decreased</b>	3	0	13	0	4	0
<b>Dry mouth</b>	3	0	6	0	11	0
<b>Dry skin</b>	2	0	6	0	13	0
<b>Hypersensitivity</b>	2	0	2	0	17	0
<b>Arthralgia</b>	2	0	7	0	15	2

Motzer R et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1430-1437.

Tabla tox 3 a. Efectos adversos mas comunes del estudio fase II randomizado con escalada de dosis en pacientes con mRCC (Ensayo CA-209-010)

Category, %	Nivolumab, mg/kg					
	0.3 (n = 59)		2.0 (n = 54)		10.0 (n = 54)	
	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4
<b>Skin</b>	22	0	22	4	28	0
Pruritus	10	0	9	2	11	0
Rash	9	0	7	0	13	0
<b>Gastrointestinal</b>	5	0	11	2	15	0
Diarrhea	3	0	11	0	15	0
<b>Endocrine</b>	7	0	11	4	15	0
Hypothyroidism	3	0	7	2	7	0
<b>Hepatic</b>	3	2	7	4	6	0
↑AST	3	2	7	2	4	0
↑ALT	3	2	4	2	6	0
<b>Pulmonary</b>	5	0	4	0	7	0
Pneumonitis	5	0	4	0	6	0
<b>Renal</b>	2	0	0	0	2	0
↑ Blood Cr	2	0	0	0	2	0

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; Cr = creatinine  
Motzer R et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1430-1437.

Tabla tox 3 b. Efectos adversos de etiología inmune dentro del estudio fase II randomizado con escalada de dosis en pacientes con mRCC (Ensayo CA-209-010)

El estudio CA-209-016 testó la combinación de Nivolumab con diferentes compuestos. A continuación se ilustran las toxicidades relativas a la combinación de diferentes niveles de dosis de Nivolumab e Ipilimumab. Cabe destacar que estos “combos” incrementan de forma notable los EAs de grado 3-4 que llegaron a alcanzar un 83% en una de las ramas probablemente más a expensas de ipilimumab pues es en los brazos con altas dosis de este fármaco donde se incrementa la toxicidad. Sin duda es este uno de los frenos al desarrollo de estrategias de combinación de distintos inmunoterápicos. De forma análoga en las ramas de combinación de Nivolumab con TKIs se observó un incremento de las toxicidades hepáticas/renales esperadas con cada uno como agente único.

Treatment-Related AEs (≥20%), n (%)	NIVO3 + IPI1		NIVO1 + IPI3		NIVO3 + IPI3	
	(n = 47)		(n = 47)		(n = 6)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
<b>Total patients with an event</b>	39 (83.0)	16 (34.0)	44 (93.6)	30 (63.8)	6 (100.0)	5 (83.3)
Fatigue	23 (48.9)	0	30 (63.8)	3 (6.4)	6 (100.0)	0
Rash	12 (25.5)	0	10 (21.3)	0	3 (50.0)	0
Pruritus	12 (25.5)	0	13 (27.7)	0	2 (33.3)	0
Nausea	11 (23.4)	0	20 (42.6)	0	3 (50.0)	0
Diarrhea	11 (23.4)	1 (2.1)	20 (42.6)	7 (14.9)	2 (33.3)	1 (16.7)
Chills	10 (21.3)	0	4 (8.5)	0	3 (50.0)	0
Hypothyroidism	9 (19.1)	0	13 (27.7)	0	5 (83.3)	0
Pyrexia	9 (19.1)	2 (4.3)	7 (14.9)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
Arthralgia	9 (19.1)	0	10 (21.3)	0	3 (50.0)	0
Increased lipase	8 (17.0)	6 (12.8)	16 (34.0)	12 (25.5)	2 (33.3)	2 (33.3)
Myalgia	7 (14.9)	0	9 (19.1)	1 (2.1)	3 (50.0)	0
Headache	6 (12.8)	0	9 (19.1)	1 (2.1)	4 (66.7)	2 (33.3)
Increased ALT	6 (12.8)	2 (4.3)	13 (27.7)	9 (19.1)	3 (50.0)	0
Increased AST	5 (10.6)	2 (4.3)	13 (27.7)	4 (8.5)	3 (50.0)	0
Decreased appetite	5 (10.6)	0	14 (29.8)	0	3 (50.0)	0
Hyperhidrosis	4 (8.5)	0	0	0	3 (50.0)	0

Hammers HJ, et al. Poster presentation at ASCO 2015. 4516.

Tabla Tox 4 a. Efectos adversos mas comunes del estudio CA-209-016 en tres de sus ramas

Treatment-Related AEs (≥20%), n (%)	NIVO3 + IPI1		NIVO1 + IPI3		NIVO3 + IPI3	
	(n = 47)		(n = 47)		(n = 6)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Increased blood creatinine	4 (8.5)	0	6 (12.8)	0	2 (33.3)	0
Dyspnea	4 (8.5)	0	4 (8.5)	0	2 (33.3)	0
Hyperthyroidism	3 (6.4)	1 (2.1)	8 (17.0)	0	3 (50.0)	0
Adrenal insufficiency	2 (4.3)	0	4 (8.5)	0	2 (33.3)	0
Increased amylase	2 (4.3)	2 (4.3)	8 (17.0)	4 (8.5)	2 (33.3)	2 (33.3)
Proteinuria	2 (4.3)	0	4 (8.5)	0	2 (33.3)	0
Decreased weight	1 (2.1)	0	7 (14.9)	0	3 (50.0)	0
Colitis	1 (2.1)	0	6 (12.8)	6 (12.8)	2 (33.3)	1 (16.7)
Hypo-albuminemia	0	0	2 (4.3)	0	2 (33.3)	0
Hypotension	0	0	1 (2.1)	0	2 (33.3)	1 (16.7)

Hammers HJ, et al. Poster presentation at ASCO 2015. 4516.

Tabla Tox 4 b. Efectos adversos mas comunes del estudio CA-209-016 en tres de sus ramas (continuación)

Category, n (%)	NIVO3 + IPI1 (n = 47)		NIVO1 + IPI3 (n = 47)		NIVO3 + IPI3 (n = 6)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Skin disorder	18 (38.3)	0	24 (51.1)	1 (2.1)	3 (50.0)	0
GI disorder	11 (23.4)	1 (2.1)	21 (44.7)	11 (23.4)	3 (50.0)	2 (33.3)
Endocrinopathy	11 (23.4)	1 (2.1)	20 (42.6)	0	5 (83.3)	0
Hepatic	7 (14.9)	2 (4.3)	15 (31.9)	10 (21.3)	3 (50.0)	0
Renal disorder	5 (10.6)	1 (2.1)	7 (14.9)	1 (2.1)	2 (33.3)	0
Infusion reaction	4 (8.5)	0	3 (6.4)	0	1 (16.7)	0
Pulmonary	2 (4.3)	0	3 (6.4)	0	0	0

Hammers HJ, et al. Poster presentation at ASCO 2015. 4516.

Tabla Tox 4c. Efectos adversos de etiología inmune mas comunes del estudio CA-209-016 en tres de sus ramas

Select AEs, % (n)	CheckMate 016			
	S + N (n=33)		P + N (n=20)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Endocrinopathy	30.3 (10)	0	20.0 (4)	5.0 (1)
Gastrointestinal	60.6 (20)	9.1 (3)	60.0 (12)	20.0 (4)
Hepatic: ↑ ALT	39.4 (13)	18.2 (6)	25 (5)	20.0 (4)
Hepatic: ↑ AST	36.4 (12)	9.1 (3)	30 (6)	20.0 (4)
Infusion reaction	0	0	5.0 (1)	0
Pulmonary	3.0 (1)	3.0 (1)	5.0 (1)	0
Renal: ↑ Blood creatinine	30.3 (10)	3.0 (1)	5.0 (1)	0
Renal: Nephritis autoimmune	3.0 (1)	3.0 (1)	0	0
Renal: Acute renal failure	12.1 (4)	3.0 (1)	0	0
Skin	78.8 (26)	6.1 (2)	55.0 (11)	0

Amin A et al. Oral presentation at ASCO 2014. 5010. S=Sunitinib; P=Pazopanib; N= Nivolumab

Tabla Tox 5c. Efectos adversos seleccionados en las ramas de combinación de Nivolumab con inhibidores tirosina kinasa dentro del estudio CA-209-016

### Seguridad del estudio CA 209-025

En relación al perfil de seguridad dentro del estudio Check-mate 025 cabe destacar que la duración mediana del tratamiento fue de 5.5 meses (rango <0.1 a 29.6) para Nivolumab y de 3.7 meses para Everolimus (rango 0.2 a 25.7). Alrededor de la mitad de los pacientes (207/406) que recibieron Nivolumab tuvieron retrasos en la administración del tratamiento. Esto ocurrió en un 66% de aquellos pacientes tratados con Everolimus (262/397 [66%]). Uno de cada 4 pacientes en la rama de everolimus

(102/397 [26%]) preciso de al menos una reducción de dosis (estas no estaban permitidas para Nivolumab). Aproximadamente un 80% de los pacientes en la rama de Nivolumab presentaron algún EA de cualquier grado (319/406; 79%) , siendo este valor mas elevado para el brazo de everolimus (349/397; 88%). Los EAs mas frecuentemente relacionados con nivolumab incluyeron la fatiga (134, 33%), nausea (57, 14%), y el prurito (57,14%). En aquellos pacientes tratados con everolimus los EAs mas comunes relacionados con el tratamiento incluyeron la fatiga (134,34%), la mucositis (117, 29%), y la anemia (94, 24%). Los EAs que alcanzaron un grado 3-4 y que se consideraron relacionados con el tratamiento sucedieron en uno de cada 5 pacientes tratados con Nivolumab (76/406; 19%) y casi en uno de cada 3 que recibieron everolimus (145/397; 37%). Efectos adversos que obligaran a interrumpir el tratamiento sucedieron en 31 de 406 pacientes tratados con Nivolumab (8%) y en 52/397 (13%) tratados con everolimus. Se reportaron dos muertes toxicas en el grupo de everolimus (un shock séptico y una isquemia intestinal aguda) y ninguna en el

grupo de nivolumab. A continuación se presentan varias tablas que ilustran de forma resumida las toxicidades en el estudio CheckMate 025

Motzer R et al. N Eng J Med. 2015

Figure Tox 5a. Efectos adversos mas comunes reportados relativos al estudio CA 209-025 por rama de tratamiento.

#### 4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

El perfil de seguridad de Nivolumab cuando se analiza comparativamente con otras opciones disponibles en este contexto es favorable para el primero. Sin duda el análisis comparativo es favorable a nivolumab con menos frecuencia de EAs y menor severidad de los mismos como se ha referido a lo largo de los apartados previos. Como hecho diferencial están los EAs relacionados con la inmunidad cuya

Event	Nivolumab Group (N = 406)		Everolimus Group (N = 397)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
All events	319 (79)	76 (19)	349 (88)	145 (37)
Fatigue	134 (33)	10 (2)	134 (34)	11 (3)
Nausea	57 (14)	1 (<1)	66 (17)	3 (1)
Pruritus	57 (14)	0	39 (10)	0
Diarrhea	50 (12)	5 (1)	84 (21)	5 (1)
Decreased appetite	48 (12)	2 (<1)	82 (21)	4 (1)
Rash	41 (10)	2 (<1)	79 (20)	3 (1)
Cough	36 (9)	0	77 (19)	0
Anemia	32 (8)	7 (2)	94 (24)	31 (8)
Dyspnea	30 (7)	3 (1)	51 (13)	2 (1)
Peripheral edema	17 (4)	0	56 (14)	2 (1)
Pneumonitis	16 (4)	6 (1)	58 (15)	11 (3)
Mucosal inflammation	11 (3)	0	75 (19)	12 (3)
Dysgeusia	11 (3)	0	51 (13)	0
Hyperglycemia	9 (2)	5 (1)	46 (12)	15 (4)
Stomatitis	8 (2)	0	117 (29)	17 (4)
Hypertriglyceridemia	5 (1)	0	64 (16)	20 (5)
Epistaxis	3 (1)	0	41 (10)	0

presentación específica en relación con nivolumab y otros inmunoterápicos le da un valor y una consideración específicas. Estos EAs si bien son infrecuentemente severos merecen una especial atención por sus potenciales consecuencias si no se interviene de forma temprana sobre ellos.

#### 4.6.3. Poblaciones especiales

##### 1. Población pediátrica.

La seguridad y eficacia de nivolumab en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida hasta la fecha no existiendo datos en este grupo.

##### 2. Población geriátrica

No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad y se estima que esta población está bien representada en el estudio pivotal [119 pacientes mayores de 65 años recibieron nivolumab]. No se han reportado diferencias en seguridad o eficacia en pacientes mayores o menores de 65 años. El subgrupo de pacientes mayores de 75 años está escasamente recogido en CA-209-025 con solo 34 pacientes habiendo recibido nivolumab lo cual dificulta establecer conclusiones precisas.

##### 3. Función renal alterada.

El efecto de una función renal alterada en el aclaramiento de Nivolumab se ha evaluado en estudios farmacocinéticos con pacientes con disfunción leve (aclaramiento 60-90 ml/min), moderada (aclaramiento 30-60 ml/min) y severa (aclaramiento 15-30 ml/min), comparándolos con población normal (aclaramiento > 90 ml/min).

No se observaron diferencias notables entre pacientes con disfunción leve y moderada frente a aquellos con aclaramiento normal no requiriéndose en estos casos ajuste de dosis. Los datos para pacientes con alteración severa de la función renal (aclaramiento < 30) son escasos no pudiendo extraerse conclusiones y/o emitir recomendaciones válidas.

##### 4. Disfunción hepática



Nivolumab puede administrarse con seguridad en pacientes con disfunción hepática leve [ bilirrubina total  $>1-1.5$  x valor superior normalidad o AST  $>$  valor superior normalidad ]

Sin embargo los datos de pacientes con disfunción moderada o severa son limitados para extraer conclusiones y la administración de nivolumab en estas poblaciones debería ser con precaución.

#### 5. Otras poblaciones

##### a. Pacientes con serologías positivas para los virus VIH, Hepatitis B o C

Los pacientes con serologías positivas para alguno de estos virus han sido inicialmente excluidos de los estudios clínicos con nivolumab. Estudios recientes sin embargo en pacientes con hepatocarcinoma y serología VHB-C + han permitido la inclusión de los mismos. Aun la información es escasa y de forma rutinaria no deberían tratarse con Nivolumab estos pacientes.

##### b. Pacientes inmuno-suprimidos/Enfermedades autoinmunes

Por el propio mecanismo de acción de nivolumab estos pacientes quedan excluidos de ser tratados con dicho fármaco. Esto incluye a pacientes que por algún tratamiento asociado están en situación de inmunosupresión (p.ej esteroides crónicos  $> 10$  mg prednisona al día; inmunosupresores) o bien pacientes con patología autoinmune en los que un tratamiento con nivolumab podría inducir un empeoramiento.

##### c. Pacientes con metástasis cerebrales.

Estos pacientes están escasamente representados en la mayor parte de los estudios conducidos con nivolumab y excluidos en el estudio Checkmate-025 por lo que el uso de nivolumab en estos pacientes no esta sólidamente documentado.

## 5. CONCLUSIONES

Nivolumab es el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico (inhibidores de las vías de control de los linfocitos a través del bloqueo de la interacción PD-1 con PD-L1-L2) que muestra eficacia en RCC avanzado previamente tratado. Los datos presentados sustentan su recomendación como monoterapia en pacientes adultos con cáncer renal avanzado que ha progresado a tratamiento previo con antiangiogénicos en base a los resultados del estudio fase III CA-209-025 y el estudio fase II CA-209-010.

La eficacia del nivolumab es tanto en términos de SG como en tasas de respuesta y es netamente superior a las alternativas terapéuticas aprobadas en este contexto en España (Everolimus y Axitinib) y similar al Cabozantinib.

El perfil de seguridad de nivolumab es también favorable en relación a sus competidores (Axitinib, Everolimus y Cabozantinib) y apropiado para las poblaciones diana.

En el momento actual no disponemos de marcadores predictivos de respuesta validados que nos permitan seleccionar poblaciones de pacientes con una mayor probabilidad de beneficiarse de este fármaco. Es imperativo el desarrollo en este ámbito del conocimiento.

Por todo lo anterior nivolumab se posiciona en el momento actual como una opción prioritaria en pacientes con RCC avanzado que han progresado a una terapia previa habiendo recibido esta aprobación por FDA y EMA.

La futura aprobación de cabozantinib por EMA situara a este fármaco a un nivel similar en términos de eficacia y los criterios de seguridad, tolerancia y terapias previas determinarían la elección.

## 6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de nivolumab para el tratamiento del carcinoma renal avanzado tras progresión a terapia previa.

## 7.- BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

### Epidemiología/Generalidades

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013 [cited 2015 Feb 20];(Available from: <http://globocan.iarc.fr>)

Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005 Dec 8;353(23):2477-90.

Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011 Nov;108(10):1556-63.

Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):461-73

### Biología Molecular/Tratamiento sistémico (Principales Ensayos)

Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2004 May;4(5):381-93.

Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008 Aug 1;14(15):4726-34.

Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul 31;349(5):427-34.

Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2144-50.

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2137-43.

Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014 Mar 10;32(8):752-9.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11;356(2):125-34.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.

Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014 Mar 10;32(8):760-7.

Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib or for high risk, non-metastatic renal cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet Oncology March 2016*

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1;27(22):3584-90.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010 Feb 20;28(6):1061-8.

Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1287-96.

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 Aug 22;369(8):722-31.

Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014 May 10;32(14):1412-8.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.

Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 May;14(6):552-62.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May 31;356(22):2271-81.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug 9;372(9637):449-56.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.

Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylak C, Zolnierak J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Mar;15(3):286-96.

Motzer RJ, Escudier B, McDermott D.F, George S, Hammers HJ, Srinivas S et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced Renal-Cell .*N Eng J Med* 2015 Nov;373(19): 1803-13

Amin A, Plimack ER, Infante JR, Ernstoff MS, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 5010).

McDermott DF et al. Phase Ib, open-label, dose-escalation trial of nivolumabin subjects with selected advanced or recurrent malignancies [CA 209-003] *J ClinOncol*. 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.58.1041.

ChoueiriTK et al.Phase I, randomized, open-label trial investigating the immunomodulatory activity of various dose levels of nivolumab in patients with metastatic clear cell RCC. [CA-209-009] [Presented at ASCO 2014. 5012. ESMO 2014. 1051PD. AACR 2015. 1306. and at ASCO 2015. 4500.]

Motzer R et al. Phase II, randomized dose-ranging trial of nivolumab in patients with advanced/metastatic clear cell RCC after prior antiangiogenic therapy [CA-209-010] *J ClinOncol*. 2015;33(13):1430-1437.5

Amin A et al. Phase I open-label trial of nivolumab plus sunitinib, pazopanib, or ipilimumab in subjects with advanced/metastatic RCC1 (CA209-16) [Presented as poster presentation at ESMO 2014. 1052PD and at ASCO 2015. 4516 by Hammers HJ, et al.]

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, et al ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov

5;373(19):1814-23.

Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1473-82

**8.- DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** Participación en Advisory Board de Roche-Genentech, Jansen, Amgen, Astellas, Pierre Fabre y Novartis. Y he recibido Becas de Investigación de Jansen y Sanofi-Aventis.