Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADEMICO DE MEDICINA

**Eficacia y seguridad de los inhibidores del punto de
control inmune en pacientes con cáncer renal avanzado o
metastásico: revisión sistemática**

TESIS

Para obtener el título profesional de Médico Cirujano

AUTORES

Martínez-Merizalde Balarezo, Nelson (0000-0003-4195-4313)

Monroe Rivera, Mark Aarón (0000-0003-3285-2331)

ASESORES

Tejada Caminiti, Romina Arely (0000-0003-4420-5289)

Neciosup Delgado, Silvia Patricia(0000-0002-2657-9853)

Lima, 04/12/2019

A nuestros padres, por su apoyo a lo largo de la carrera y a nuestra asesora, Romina Tejada en la elaboración de esta tesis.

RESUMEN

Introducción

El cáncer renal representa el 2% de todos los diagnósticos de cáncer a nivel mundial. Las primeras líneas de tratamiento en pacientes en estadios avanzados han estado limitadas, principalmente por la elevada toxicidad. Dentro de las nuevas líneas de tratamiento destacan los inhibidores de los puntos de control inmune (IPI) (anti PD-1/anti PDL-1/anti CTLA-4), estos han demostrado una mayor sobrevida global, una mejor calidad de vida y un mejor perfil de seguridad en otros tipos de cáncer cuando han sido comparados con la terapia estándar.

Objetivo

Revisar la literatura sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores del punto de control inmune (IPI) en el tratamiento de primera o segunda línea del cáncer renal metastásico o avanzado, en comparación a la terapia estándar.

Materiales y métodos

Realizamos una búsqueda en Medline (Pubmed), Embase (Ovid), Web of Science, LILACs y la biblioteca Cochrane hasta mayo 2019. Además de fuentes de literatura gris (registros de ensayos clínicos y conferencias de cáncer). PROSPERO ID: CRD42017077661.

Resultados

Seleccionamos 05 estudios, 04 en primera línea y 01 en segunda línea. En el caso del tratamiento de primera línea dos estudios encontraron diferencia significativa, con una mayor sobrevida en el grupo que recibía IPI frente a sunitinib. Es así que en el estudio Checkmate 214 se encontró un HR de 0,68 (IC99,8%: 0,49 a 0,95) para nivolumab + ipilimumab, y Keynote 426 un HR de 0,53 (IC95%: 0,38 a 0,74) para pembrolizumab + axitinib. Además, dos estudios encontraron diferencia significativa en sobrevida libre de progresión. El estudio

Javelin 101 reportó una SLP de 12,5 meses para avelumab + axitinib y de 8,4 meses para sunitinib (HR: 0,69; IC95%: 0,56 a 0,84). Similares resultados se encontraron en el estudio Keynote 426 comparando pembrolizumab + axitinib frente a sunitinib (15,1 meses frente a 11,1 meses; HR: 0,69; IC95%: 0,57 a 0,84). Tres de los cuatro ensayos clínicos encontraron diferencia significativa en la tasa de respuesta objetiva frente a sunitinib, tanto para la combinación de nivolumab con ipilimumab (38,7% frente a 32,9%; RR: 1,20; IC95%: 1,02 a 1,41), como para la combinación de avelumab y axitinib (55,8% frente a 30,2%; RR: 1,85; IC95%: 1,57 a 2,18), y la combinación de pembrolizumab y axitinib (59,2% frente a 35,6%; RR: 1,66; IC95%: 1,43 a 1,92). En seguridad, la mayoría de estudios reportaron una ligera menor frecuencia de eventos adversos en los grupos que recibían algún IPI frente a sunitinib, que fue estadísticamente significativa sólo en el estudio Checkmate 214 (RR: 0,92; IC95%: 0,86 a 0,98). En relación a los eventos adversos grado 3 o más, tres estudios reportaron mayor frecuencia de éstos en los que recibieron algún IPI siendo sólo estadísticamente significativa en los que recibieron atezolizumab + bevacizumab (RR: 0,74; IC95%: 0,64 a 0,85). Mientras que un estudio reportó mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o más con sunitinib (RR: 0,74; IC95%: 0,66 a 0,83). Por último, la mayoría de estudios reportó mayor número de muertes por toxicidad en el grupo que recibía IPI frente a sunitinib. En el tratamiento de segunda línea, nivolumab tuvo una diferencia significativa en la sobrevida global (HR: 0,73; IC98.5%: 0,57-0,93) y la tasa de respuesta objetiva (RR: 4,69; IC95%: 3,02-7,28). Además, presentó una menor frecuencia de eventos adversos a comparación de everolimus.

Es importante señalar que solo dos estudios evaluaron la calidad de vida relacionado a la salud, CheckMate 025 donde, nivolumab demostró sostener y mejorar los índices de calidad de vida respecto a everolimus; sin embargo, en CheckMate 214 esta variable no se estudió en la población total, sino en un subgrupo cuyo IMDC score fue mediano o peor pronóstico. En el estudio en mención, la intervención demostró mejorar la calidad de vida. Cabe resaltar, que por tratarse de estudios de tipo ensayo abierto los cinco artículos seleccionados tuvieron una calificación de alto riesgo de sesgo, lo cual podría influir en los resultados tanto de la intervención como el control.

Conclusión

A pesar de que la mayoría resultados expuestos demuestran una superioridad respecto a los tratamientos de primera línea, éstos provienen de estudios con alto riesgo de sesgo. Por lo

que consideramos que aún se necesitan más estudios para confirmar que los IPI son eficaces y seguros en el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico o avanzado.

Palabras clave: Inhibidores de los puntos de control inmune; inmunoterapia; ligando 1 de muerte programada; antígeno 4 del linfocito T citotóxico; Neoplasias Renales.

ABSTRACT

Introduction

Kidney cancer accounts for 2% of all cancer diagnoses worldwide. The first lines of treatment in patients in advanced stages have been limited, mainly due to the high toxicity. Among the new lines of treatment, the immune control point inhibitors (IPI) (anti PD-1 / anti PDL-1 / anti CTLA-4) stand out, these have shown a greater overall survival, a better quality of life and a better safety profile in other types of cancer when they have been compared to standard therapy.

Objective

Review the literature on the efficacy and safety of immune control point inhibitors (IPI) in the first- or second-line treatment of metastatic or advanced renal cancer, compared to standard therapy.

Materials and methods

We conducted a search in Medline (Pubmed), Embase (Ovid), Web of Science, LILACs and the Cochrane Library until May 2019. In addition to gray literature sources (clinical trial records and cancer conferences). PROSPERO ID: CRD42017077661.

Results

We selected 05 studies, 04 in the first line and 01 in the second line. In the case of first-line treatment, two studies found a significant difference, with greater survival in the group receiving IPI versus sunitinib. Thus, in the Checkmate 214 study, a HR of 0.68 (IC99.8%: 0.49 to 0.95) was found for nivolumab + ipilimumab, and Keynote 426 a HR of 0.53 (95% CI: 0, 38 to 0.74) for pembrolizumab + axitinib. In addition, two studies found significant difference in progression-free survival. The Javelin 101 study reported a 12.5-month SLP for avelumab + axitinib and 8.4 months for sunitinib (HR: 0.69; 95% CI: 0.56 to 0.84). Similar results were found in the Keynote 426 study comparing pembrolizumab + axitinib against sunitinib (15.1 months versus 11.1 months; HR: 0.69; 95% CI: 0.57 to 0.84). Three of the four clinical trials found a significant difference in the objective response rate against

sunitinib, both for the combination of nivolumab with ipilimumab (38.7% vs. 32.9%; RR: 1.20; 95% CI: 1.02 to 1.41), as for the combination of avelumab and axitinib (55.8% vs. 30.2%; RR: 1.85; 95% CI: 1.57 to 2.18), and the combination of pembrolizumab and axitinib (59.2% vs. 35.6%; RR: 1.66; 95% CI: 1.43 to 1.92). About safety, the majority of studies reported a slightly lower frequency of adverse events in the groups receiving some IPI versus sunitinib, which was statistically significant only in the Checkmate 214 study (RR: 0.92; 95% CI: 0.86 to 0.98). In relation to adverse events grade 3 or more, three studies reported a higher frequency of these in those who received some IPI being only statistically significant in those who received atezolizumab + bevacizumab (RR: 0.74; 95% CI: 0.64 to 0.85). While one study reported a higher frequency of grade 3 adverse events or more with sunitinib (RR: 0.74; 95% CI: 0.66 to 0.83). Finally, the majority of studies reported a higher number of toxicity deaths in the group receiving IPI versus sunitinib. In the second-line treatment, nivolumab had a significant difference in overall survival (HR: 0.73; IC98.5%: 0.57-0.93) and the objective response rate (RR: 4.69; IC95 %: 3.02-7.28). In addition, Nivolumab present lower frequency of adverse events compared to everolimus.

It is important to note that only two studies evaluated health-related quality of life, CheckMate 025 where, nivolumab was shown to sustain and improve the quality of life indices with respect to everolimus; however, in CheckMate 214 this variable was not studied in the total population, but in a subgroup whose IMDC score was medium or worse prognosis. In the study in question, the intervention proved to improve the quality of life. It should be noted that, since they were open-ended studies, the five selected articles had a high risk of bias rating, which could influence the results of both the intervention and the control.

Conclusion

Although most of the exposed results demonstrate superiority over the first-line treatments, they come from studies with a high risk of bias. Therefore, we believe that further studies are needed to confirm that IPIs are effective and safe in the treatment of patients with metastatic or advanced renal cancer.

Keywords: Immune control point inhibitors, immunotherapy, ligand 1 of programmed death, cytotoxic T lymphocyte antigen 4, Renal Neoplasms.

Tabla de contenidos

Introducción.....	10
Materiales y métodos.....	12
Protocolo y registro	12
Estrategia de búsqueda	12
Criterios de Inclusión	12
Selección de estudios.....	13
Extracción de datos.....	13
Evaluación de riesgo de sesgo	14
Análisis de datos.....	14
Aspectos éticos	14
Resultados.....	15
Selección de estudios.....	15
Características de los estudios	15
Evaluación de riesgo de sesgo	¡Error! Marcador no definido.
Eficacia en los estudios seleccionados	16
Sobrevida global	16
Sobrevida libre de progresión.....	16
Tasa de respuesta objetiva	16
Calidad de vida relacionada a salud (CVRS)	17
Seguridad en los estudios seleccionados	18
Discusión	19
Tasa de respuesta objetiva-sobrevida libre de progresión	20
Sobrevida global	¡Error! Marcador no definido.
Calidad de vida relacionada a salud	22
Seguridad	23
Limitaciones	23
REFERENCIAS	26
Tablas y figuras	32
ANEXO 1	37

ASCO	37
ESMO	37
ClinicalTrials.gov	38
Clinicaltrialsregister.eu	38
Portal de la plataforma de registro de estudios clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP-WHO)	38
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	38
"Science Core Collection"	39
Web of Science	39
LILACS	39
Cochrane	40
Embase	40
Estrategia de búsqueda	40
Pubmed	42

Índice de tablas

Tabla 1. Características de ensayos clínicos aleatorizados incluidos sobre la terapia inhibidora de los puntos de control inmune en cáncer renal avanzado o metastásico..	33
Tabla 2. Principales resultados de eficacia, según intención a tratar, de los inhibidores del control inmune en ensayos clínicos aleatorizados en cáncer renal.....	34
Tabla 3. Principales resultados, según intención a tratar, de calidad de vida y seguridad de los inhibidores del control inmune en ensayos clínicos aleatorizados en cáncer renal.	35

Índice de figuras

Figura 1. Flujograma de artículos seleccionados.	32
	32
Figura 2. Valoración del riesgo de sesgo de ensayos clínicos incluidos.	36
¡Error! Marcador no definido.	

Introducción

El cáncer renal representa el 2% de todos los diagnósticos de cáncer a nivel mundial. Se diagnostican aproximadamente 295 000 nuevos casos en todo el mundo y se registran 134 000 muertes por esta enfermedad. El cáncer renal representa 39,4 años de vida ajustados a discapacidad por 100 000 habitantes (1,2). A pesar de que actualmente se detectan casos en estadios más tempranos, cerca del 30% de los pacientes con tratamiento quirúrgico desarrollan en algún momento metástasis (3).

Las primeras líneas de tratamiento en pacientes en estadios avanzados fueron dadas por las citoquinas, principalmente IL-2 e interferón- α , las cuales estuvieron dirigidas a incrementar la actividad inmune antitumoral. Sin embargo, ambas drogas demostraron beneficios muy limitados; además, de la elevada toxicidad, principalmente con altas dosis de IL-2 (4). Esta situación mejoró con la introducción de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que tiene como objetivo frenar la angiogénesis tumoral, y son por ello usados tanto en terapia de primera como segunda línea. Además, como parte de la terapia de segunda línea o en pacientes con cáncer renal con pobre pronóstico, se introdujo los inhibidores del mTOR (5).

Dentro de las nuevas líneas de tratamiento destacan los inhibidores de los puntos de control inmune (IPI) (anti PD-1/anti PDL-1/anti CTLA-4) (5). El PD-1 regula negativamente la función de los linfocitos T y su ligando PD-L1 es altamente expresado por las células tumorales. El CTLA-4 suprime la activación de células T al inhibir competitivamente la unión de CD28 a CD80 y/o CD86 e inducir la señalización inhibidora posterior, que finalmente conduce a una disminución de la proliferación de células T y una menor respuesta antitumoral. Esta terapia evita la interacción de estas proteínas con el fin de promover la activación de la respuesta inmune frente al cáncer (6).

Los IPI han demostrado una mayor supervivencia global, una mejor calidad de vida y un mejor perfil de seguridad en pacientes con cáncer pulmonar y melanoma cuando han sido comparados con las terapias de estándar (7,8). Hemos encontrado cuatro revisiones sistemáticas que incluyen artículos sobre cáncer renal y que no consideran desenlaces importantes como calidad de vida, ni incluyen reportes recientes (9-12). Una de ellas evidenció la eficacia y seguridad de los IPI en cáncer urotelial, donde se encontró una mediana de supervivencia global de 10,3 meses en la intervención frente a 7,4 meses en el control. Asimismo, los efectos adversos de cualquier grado fueron significativamente menores con la intervención respecto al control (60,9% vs. 90%) (9).

Por todo lo mencionado, la siguiente revisión sistemática tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los IPI respecto a las terapias de primera y segunda línea de tratamiento estándar en cáncer renal metastásico o avanzado.

Materiales y métodos

Protocolo y registro

El protocolo de la presente revisión sistemática se encuentra publicado en el registro PROSPERO con el ID: CRD42017077661.

Estrategia de búsqueda

Construimos una estrategia de búsqueda (Anexo 1), sin restricción de idioma ni estado de publicación, utilizando términos controlados (por ejemplo, MeSH) y términos libres acerca de cáncer renal y la terapia con IPI. Revisamos las bases de artículos de Medline (Pubmed), Embase (Ovid), LILACS, Web of Science y la biblioteca de Cochrane. Además, revisamos los registros de ensayos clínicos de Estados Unidos (clinicaltrial.gov) y Europa (clinicaltrialsregister.eu); el portal de la plataforma de registro de estudios clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP-WHO), la plataforma de “European Organization of Research and treatment of Cancer” y la página web de “Science Core Collection”. Revisamos los resúmenes de conferencias de “American Society of Clinical Oncology” (ASCO) y “European Society of Medical Oncology” (ESMO). Finalmente, incluimos también las bibliografías de los artículos seleccionados. Realizamos las búsquedas desde la creación de las bases hasta octubre 2017 y posteriormente la actualizamos hasta mayo 2019.

Criterios de inclusión

Incluimos reportes de ensayos clínicos aleatorizados en participantes adultos diagnosticados con cualquier variante histológica del cáncer renal metastásico o avanzado (estadio clínico 4: T4 N M0 y cualquier T cualquier N M1) (13), que hayan o no recibido alguna terapia sistémica o nefrectomía previamente. La intervención debe ser alguno de los fármacos IPI en monoterapia o combinación, en el marco de un protocolo definido. Dicha intervención debe ser comparada con opciones de tratamiento estándar como se define en las guías de práctica clínica basadas en evidencia, para terapia sistémica en cáncer renal (14–16). No aplicamos alguna restricción de idioma ni estado de publicación.

Selección de estudios

Utilizamos el software gestor de referencias Zotero® para identificar y remover los resultados duplicados. Dos autores (MM y NMM) revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los registros obtenidos a partir de los términos de búsqueda, y realizaron una primera selección de artículos. Un tercer revisor (RAT) resolvió las discrepancias. Luego de esto, los mismos autores revisaron los textos completos de los artículos seleccionados en el paso previo. Las discrepancias fueron resueltas por el tercer revisor (RAT).

Extracción de datos

Para los ensayos que cumplieron con los criterios de inclusión, dos revisores extrajeron de forma independiente la siguiente información:

1. Fechas de estudio
2. Escenarios de estudio y país
3. Criterios de inclusión y exclusión de los participantes
4. Detalles del participante, datos demográficos de referencia
5. Número de participantes por estudio y por brazo de estudio
6. Detalles de la intervención, tales como dosis, ruta, frecuencia, duración y combinación con otras terapias.
7. Definiciones de resultados relevantes, método y calendario de la medición de los resultados, así como cualquier subgrupo pertinente
8. Resultados de variables que midan la eficacia como la sobrevida total (OS), el Rango de respuesta objetiva (ORR) según el “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST) (17), la sobrevida libre de enfermedad (PFS) y la calidad de vida, medida por instrumentos como “Functional Assesmente of Cancer -General (FACT-G), Functional Assesment of Cancer-Kidney Sympton Index (FKSI) Y European Quality of Life-5 Dimensions assesment (EQ-5D).
9. Variables que evalúen la seguridad como el total de eventos adversos y los eventos adversos de grado 3 o mayor, según la clasificación del “National Institute of Cancer”(18).
10. Fuentes de financiación.
11. Declaraciones de conflicto de interés.

Contactamos a los autores por la necesidad de algún dato faltante. Las discrepancias fueron resueltas por el tercer revisor (RAT).

Evaluación de riesgo de sesgo

Dos revisores (MM y NMM) evaluaron el riesgo de sesgo de cada estudio incluido de forma independiente y los resultados fueron comparados entre los mismos. En el caso de los desacuerdos, éstos fueron resueltos por el tercer revisor (RAT). Para la valoración se empleó el instrumento Cochrane (19). Se juzgó los dominios de riesgo de sesgo como 'bajo riesgo', 'alto riesgo' o 'riesgo incierto'. Para la presente revisión consideramos que un estudio tenía en la clasificación global la categoría de alto riesgo de sesgo, si un dominio o más fueron juzgados como alto riesgo o tres dominios clasificados como riesgo incierto.

Análisis de datos

Para el análisis descriptivo de cada estudio, presentamos se utilizaron medias y desviaciones estándar o en su defecto, medianas y rangos intercuantiles para variables numéricas. Para las variables categóricas frecuencias y proporciones, y para la eficacia presentamos los riesgos relativos (RR) o Hazard ratio (HR) reportados por los autores. No realizamos un análisis cuantitativo (meta-análisis) debido a la elevada heterogeneidad (primera y segunda línea de tratamiento, y distintos esquemas) y escaso número de estudios. Para la redacción del presente reporte se han tomado en cuenta las recomendaciones PRISMA (20).

Aspectos éticos

El presente estudio fue exonerado de revisión por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (PI096-19

Resultados

Selección de estudios

La búsqueda inicial tuvo 15 407 resultados, se removieron 1 272 duplicados. Dos revisores evaluaron 14 135 títulos y resúmenes, y seleccionaron 21 artículos para revisión a texto completo (Figura 1) de los cuales incluimos tres ensayos clínicos aleatorizados. Posterior a ello, realizamos la actualización, añadimos 528 artículos a la búsqueda inicial e incluimos dos artículos que previamente habían sido excluidos por falta de resultados. Por lo que, en el análisis final se realizó sobre cinco ensayos clínicos aleatorizados (21-25). Los artículos excluidos y motivo de exclusión se encuentran en el Anexo 2.

Características de los estudios

Cuatro de los ensayos clínicos valoraban IPI como terapia de primera línea, bien en combinación como nivolumab e ipililumab (22), o junto a un antiangiogénico como atezolizumab y bevacizumab (23), avelumab y axitinib (24) o pembrolizumab y axitinib (25). Sólo un estudio valoraba el uso de IPI como segunda línea de tratamiento, comparando nivolumab frente a everolimus en sujetos que habían recibido previamente citoquinas o antiangiogénicos (21). El tiempo de seguimiento varió entre 84 y 144 semanas. Si bien los estudios presentan análisis por subgrupos de pacientes, para la presente revisión hemos considerado solo los resultados de la población completa. Las características de los cinco ensayos clínicos aleatorizados incluidos se presentan en la Tabla 1.

Eficacia en los estudios seleccionados

Sobrevida global

En relación a los estudios en el tratamiento de primera línea, dos estudios (22,25) encontraron diferencia significativa, con una mayor sobrevida en el grupo que recibía IPI frente a sunitinib. Es así que en el estudio Checkmate 214 (22) se encontró un HR de 0,68 (IC99,8%: 0,49 a 0,95) para nivolumab + ipilimumab, y Keynote 426 un HR de 0,53 (IC95%: 0,38 a 0,74) para pembrolizumab + axitinib. En el tratamiento de segunda línea, la mediana de sobrevida global con nivolumab fue superior a everolimus (25 frente a 19,6 meses; HR: 0,73; IC98,5%: 0,57 a 0,93). Ocurrieron 183 muertes de 410 pacientes tratados con nivolumab y 215 muertes de 411 tratados con everolimus (21).

Sobrevida libre de progresión

En el caso del tratamiento de primera línea, dos estudios encontraron diferencia significativa (24,25) El estudio Javelin 101 reportó una SLP de 12,5 meses para avelumab + axitinib y de 8,4 meses para sunitinib (HR: 0,69; IC95%: 0,56 a 0,84). (24) Similares resultados se encontraron en el estudio Keynote 426 comparando pembrolizumab + axitinib frente a sunitinib (15,1 meses frente a 11,1 meses; HR: 0,69; IC95%: 0,57 a 0,84). (25) Si bien en el estudio Immotion 151, se encontró diferencia en el análisis interin a 27 meses (11,2 meses frente a 8,4 meses; HR: 0,83; IC95%: 0,70 a 0,97) ésta no se mantuvo en el análisis global a los 42 meses (33,6 meses frente a 34,9 meses; HR: 0,93; IC 95%: 0,76 a 1,14). (23) No hubo diferencia en la SLP en el tratamiento de segunda línea (4,6 meses con nivolumab frente a 4,4 con everolimus; HR: 0,88; IC95%: 0,75 a 1,03).

Tasa de respuesta objetiva

Tres de los cuatro ensayos clínicos encontraron diferencia significativa en la tasa de respuesta objetiva frente a sunitinib, tanto para la combinación de nivolumab con ipilimumab (38,7% frente a 32,9%; RR: 1,20; IC95%: 1,02 a 1,41), como para la combinación de avelumab y axitinib (55,8% frente a 30,2%; RR: 1,85; IC95%: 1,57 a 2,18), y la combinación de pembrolizumab y axitinib (59,2% frente a 35,6%; RR: 1,66; IC95%: 1,43 a 1,92). (22,24,25) En la segunda línea de tratamiento la tasa de respuesta objetiva fue de 25,1% con nivolumab y 5,3% para everolimus (RR: 4,69; IC95%: 3,02 a 7,28). Además, cuatro pacientes tratados con nivolumab tuvieron una respuesta completa y 99 pacientes tuvieron respuesta parcial, frente a dos y 20, respectivamente, con everolimus. Sin embargo, hubo más sujetos con enfermedad progresiva con nivolumab que con everolimus (34,8% frente a 27,7%; RR: 1,25; IC95%: 1,02 a 1,54). La mediana del tiempo de respuesta fue 12 meses para ambos grupos (21).

Calidad de vida relacionada a salud (CVRS)

Solo un estudio que valoró IPI en la primera línea de tratamiento ha publicado sus resultados de CVRS. En dicho estudio, los pacientes fueron categorizados según su pronóstico con el score IMDC en pobre, intermedio y favorable, y limitaron la recolección y análisis de CVRS a la población con clasificación pobre e intermedio. Los autores usaron el cuestionario “Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index” (FKSI), el cual cuenta con nueve ítems y una calificación de 0 a 4 puntos cada uno, donde 0 fue el peor puntaje y 36 el mejor puntaje posible. Al final de las 103 semanas de seguimiento, hubo una mejora en la CVRS en el tratamiento con nivolumab e ipilimumab (media de diferencia: 4; rango: 1,91 a 6,09), frente a un empeoramiento con sunitinib (media de diferencia: -3,14; rango: -6,03 a -0,25). (26)

En la segunda línea de tratamiento, el estudio Checkmate 025 utilizó el cuestionario FKSI y consideró para su análisis a 406 pacientes con nivolumab y 397 pacientes con everolimus, con una mediana del puntaje base para ambos grupos de 31. El grupo que recibió nivolumab presentó una mejoría en el cuestionario (mediana de la diferencia a las 104 semanas fue de

2,0; rango: -1 a 16), mientras que el grupo que recibió everolimus presentó una disminución de la CVRS (mediana de la diferencia de -2; rango: -7 a 15) (21).

Seguridad

En la primera línea de tratamiento, la mayoría de estudios (22,24,25) reportó una ligera menor frecuencia de eventos adversos en los grupos que recibían algún IPI frente a sunitinib, como se aprecia en la Tabla 3, que fue estadísticamente significativa sólo en el estudio Checkmate 214 (RR: 0,92; IC95%: 0,86 a 0,98). Los eventos adversos más comunes en el grupo que recibió nivolumab e ipilimumab fueron fatiga (37%), prurito (38%) y diarrea (27%), mientras que en el grupo control fueron diarrea (52%), fatiga (49%) y eritrodisestesia palmo-plantar (43%). En relación a los eventos adversos grado 3 o más, tres estudios reportaron mayor frecuencia de éstos en los que recibieron algún IPI siendo sólo estadísticamente significativa en los que recibieron atezolizumab + bevacizumab (RR: 0,74; IC95%: 0,64 a 0,85). (23) Mientras que un estudio reportó mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o más con sunitinib (RR: 0,74; IC95%: 0,66 a 0,83). (22) Por ultimo, la mayoría de estudios reportó mayor número de muertes por toxicidad en el grupo que recibía IPI frente a sunitinib. (22-24)

En la segunda línea de tratamiento, el 77,8% de pacientes que recibieron nivolumab tuvieron algún evento adverso frente a 88% con everolimus (RR: 0,92; IC95%: 0,86 a 0,98). En el grupo intervención, los eventos adversos más comunes fueron fatiga (33%), náuseas (14%), prurito (14%) y diarrea (12%); mientras que en el grupo control fueron fatiga (34%), estomatitis (29%), anemia (24%) y diarrea (21%). Además, los pacientes tratados con nivolumab tuvieron 48% menor riesgo de presentar eventos adversos grado 3 o más (RR: 0,52; IC95%: 0,41 a 0,66). Finalmente, se registraron dos muertes por toxicidad farmacológica con everolimus y ninguna con nivolumab (21).

Evaluación de riesgo de sesgo

Utilizando la herramienta Cochrane, todos los estudios tuvieron la clasificación final de alto riesgo de sesgo (Figura 2). Debido a que todos obtuvieron una calificación de alto riesgo de sesgo en los dominios de cegamiento del participante (sesgo de desempeño) y del investigador (sesgo de detección). Además, casi todos los estudios, con excepción de CheckMate 025 (21) no especifican de manera clara el ocultamiento de la aleatorización.

Discusión

Los resultados de la presente revisión sistemática muestran evidencia contradictoria en la eficacia de IPI en el tratamiento de primera línea del cáncer renal metastásico o avanzado en comparación con sunitinib, en relación a la sobrevida global y la SLP, y una aparente mejor tasa de respuesta objetiva. En el tratamiento de segunda línea, la información de un solo estudio indicaría mayor eficacia de nivolumab frente a everolimus en la sobrevida global y la tasa de respuesta objetiva, mas no en la SLP. Sin embargo, esta evidencia proviene de estudios con alto riesgo de sesgo, por lo que se necesitan más estudios, correctamente conducidos, que los confirmen. A continuación, mencionaremos algunas implicancias de los resultados y potenciales explicaciones para estos hallazgos contradictorios.

Sobrevida global

En IMmotion 151, Atezolizumab y Bevacizumab tuvieron una menor sobrevida global a diferencia del control, sin ser significativa estadísticamente, lo que sugiere la necesidad de ampliar el seguimiento. (23) Además, en los siguientes estudios, el prematuro cierre de seguimiento no permitió alcanzar la mediana de la sobrevida global en las diferentes intervenciones. Por ende, no ha permitido tener conclusiones sólidas similares a las obtenidas con Checkmate 025. Estos datos son de importancia para los médicos y pacientes al analizar todas las alternativas de tratamiento sistémico para el cáncer renal metastásico o avanzado. Sin embargo, según lo publicado obtenemos que la combinación de Pembrolizumab y Axitinib obtuvo un 47% de mayor sobrevida global con respecto al control, siendo la combinación con mayor diferencia. (25) Posterior a esta, se encuentra la combinación de Nivolumab e Ipilimumab que obtuvo un 32% de mayor sobrevida global respecto al control. (22) En tercer lugar Avelumab y Axitinib con 22% de mayor sobrevida global con respecto al control. (24)

Nivolumab presentó diferencia significativa en la sobrevida global frente a everolimus, lo cual permitió su aprobación como tratamiento de segunda línea (27), en base a un beneficio de sobrevida global de seis meses en pacientes con cáncer renal metastásico o avanzado (21). Cabe resaltar que nivolumab no es la única terapia de segunda línea, por lo que la decisión sobre su uso y cobertura debe depender de otros factores como seguridad, preferencias de los pacientes y aspectos de costo-efectividad. Liu et al., analizaron en CheckMate 025 el costo mensual por paciente de nivolumab frente a everolimus, el cual fue de \$54 315 y \$224 711, respectivamente. Si tenemos en consideración que nivolumab fue además más efectivo, podríamos esperar que resulte en una intervención costo-ahorradora. (28)

Tasa de respuesta objetiva-sobrevida libre de progresión

La respuesta del paciente al fármaco se identifica de diferentes maneras, una de ellas es buscando una reducción del tamaño del tumor. En el caso del cáncer renal metastásico o avanzado, la reducción del tumor está asociada a una mayor sobrevida global y una reducción de los síntomas producidos por el cáncer (29). Sin embargo, uno de los puntos controversiales con respecto al uso de IPI es el modo de la medición de la respuesta. La respuesta a los IPI puede generar una reacción inmune contra el tumor que se ve proyectada con una infiltración tumoral y, por ende, a un aumento del tamaño del tumor, lo que se conoce como pseudoprogresión. Además, pacientes que progresaron según los criterios tradicionales RECIST 1.1 mantienen una buena respuesta clínica después del evento (30). Motivo por el cual, se crearon los criterios modificados para inmunoterapia (ir-RECIST). (31) Estos han sido comparados con los tradicionales en diversos estudios, los cuales han demostrado que aumentan la tasa de respuesta objetiva y alargan la sobrevida libre de progresión. En dicho sentido, catalogan correctamente las pseudoprogresiones y permiten que estos pacientes sigan recibiendo el fármaco logrando una mejoría clínica (32,33). En el estudio IMmotion 151 se usó ir-RECIST mostrando un aumento en la TRO hasta 40% para la intervención, además una variación en la mediana de SLP obteniendo 13.9 meses. (34) Siendo el único que ha publicado datos con los nuevos criterios, nos genera dudas sobre si el uso del ir-RECIST

hubiera cambiado la tasa de respuesta objetiva y la progresión libre de enfermedad en los otros ECA.

Calidad de vida relacionada a salud

La CVRS es un desenlace importante que se debe valorar de manera complementaria a la sobrevida global (35). Dado los posibles efectos tóxicos relacionados con la inmunoterapia, los métodos estandarizados para evaluar los resultados informados por los pacientes, como FKSI-DRS (cuestionario específico) y EQ-5D (cuestionario global), podrían ser medidas valiosas de la perspectiva del paciente durante la inmunoterapia. Se necesitan más investigaciones para aclarar el valor de la CVRS inicial como un factor pronóstico en la práctica clínica. Sólo un estudio reportó valores de CVRS en el tratamiento de primera línea, pero los limitó a pacientes con un score de IMDC intermedio o pobre. (26) Los autores reportaron que, inclusive en momentos del seguimiento con empeoramiento sintomático, la diferencia seguía siendo favorable hacia la intervención. Sin embargo, la recolección de datos y análisis de esta variable se realizó en una subpoblación de la muestra, con lo que la inclusión de los pacientes con pronóstico favorable, podría cambiar los resultados.

En el tratamiento de segunda línea, los pacientes tratados con nivolumab demostraron una CVRS significativamente superior al control. Los pacientes tratados con everolimus al finalizar el seguimiento señalaron una disconformidad mayor con su salud respecto a cómo empezaron, lo cual podría explicar por qué hubo una discontinuación mayor en everolimus frente a nivolumab. Sin embargo, se debe tomar en cuenta si este beneficio en la intervención se debe directamente a su menor toxicidad o a una acción directa del fármaco para reducir los síntomas propiamente por el cáncer (21).

Cella et al., evaluaron la calidad de vida de los pacientes como medida pronóstica de los desenlaces clínicos en CheckMate 025, a través de los cuestionarios FKSI-DRS y EQ-5D. Este último mostró de manera gráfica resultados favorables en la CVRS en pacientes tratados con nivolumab desde el inicio y un deterioro significativo para los pacientes que recibieron

everolimus. Por otro lado, se encontró que la respuesta tumoral ocurrió antes que los cambios en la CVRS en los pacientes tratados con nivolumab. El tiempo hasta la respuesta tumoral fue de 3,5 meses mientras que la mediana hasta la mejora de la CVRS fue de 4,7 meses, la cual a su vez fue más corta que los pacientes que recibieron everolimus (36).

Seguridad

Los riesgos del uso de la terapia de IPI son los eventos adversos inmune-relacionados (EA-IR) tales como neumonitis, colitis, tiroiditis, hipofisitis y hepatitis (37). En el primer estudio en cáncer renal metastásico o avanzado (CheckMate 025) nivolumab tuvo un menor número de eventos adversos que everolimus en el tratamiento de segunda línea. Si bien no se realizó una clasificación por EA-IR se puede inferir que diarrea, eritema y neumonitis tienen una base inmunológica (21), dichos eventos tuvieron una frecuencia baja en los eventos adversos grado 3 o más. Además, se encontró una menor interrupción del tratamiento respecto al control, lo cual se correlaciona con la mejora constante en la calidad de vida, según la puntuación FCSI-DRS (21).

Como primera línea de terapia la combinación de ipilimumab y nivolumab tuvieron un gran porcentaje de eventos adversos (93%) y los EA-IR más frecuentes fueron las endocrinopatías (33%) como tiroiditis, insuficiencia adrenal, hipofisitis y diabetes. Sin embargo, la hepatitis fue el EA-IR grado 3 o mayor reportado con más frecuencia. Este resultado se correlaciona con lo ocurrido en el uso de ipilimumab en otros tipos de cáncer, como por ejemplo el melanoma, donde los pacientes presentan EA-IR con mayor frecuencia, a diferencia de las otras terapias (38).

Hay una diferencia en la frecuencia de EA en el uso de los IPI como primera y segunda línea de terapia. Si bien las intervenciones son distintas y el uso de ipilimumab puede generar una mayor frecuencia de EA, cabe la interrogante si el antecedente de haber usado una terapia (antiangiogénica o citoquinas) previa genera una inmunomodulación que permita un menor desarrollo de EA o se deba al estado de evolución de la enfermedad.

En IMMotion 151, la combinación de atezolizumab y un fármaco antiangiogénico - bevacizumab- presentó un mayor número de eventos adversos grado 3 (23). Se desconoce si ambos fármacos cuando se brindan de manera simultánea, pese a generar una respuesta sinérgica ante la respuesta tumoral, provocan un efecto inmunotóxico que desencadena una exacerbación de los eventos adversos.

Por otro lado, no hubo diferencias significativas con relación a los efectos adversos totales y/o grado 3 o más, respecto a la terapia de primera línea avelumab y axitinib versus sunitib (24). En dicho estudio, los trastornos de la tiroides los EA-IR fueron los más frecuentes. No está claro el mecanismo detrás de la disfunción tiroidea; sin embargo, se plantea la posibilidad que los IPI pueden modular el equilibrio autoinmune. Muchos casos de hipotiroidismo secundarios al uso de los IPI se deben a un periodo de hipertiroidismo transitorio, que provoca una liberación de antígeno tiroideo y con ello la producción de anticuerpos antitiroideos que ocasionan una tiroiditis destructiva (39,40).

Otros eventos adversos relacionados a los IPI son los cardiotóxicos que incluyen hipertensión, arritmias y falla cardíaca, entre otros. Esta cardiotoxicidad puede ser reversible como irreversible y puede presentarse en el tratamiento tanto a corto como a largo plazo (41). Estudios en roedores han demostrado que la inhibición de CTLA-4 y/o PD-1 pueden desencadenar una miocarditis autoinmune, ya que estas proteínas se encuentran en los cardiomiocitos tanto de animales como de humanos (42). Con relación a estos EA-IR, en el estudio Keynote 426, 44,5% de los pacientes presentaron hipertensión en el grupo de la intervención y un 22,1% fueron de grado 3 o mayor. Ambos porcentajes fueron mayores respecto al grupo que recibió sunitinib (25).

Como se ha mencionado previamente, la activación inmunológica ocasionada por los IPI genera una reacción localizada en el tumor promoviendo su reducción. Asimismo, los EA-IR son debido a una reacción sistémica inmunitaria (7,37). Se desconoce el mecanismo exacto por el que se producen los EA-IR; sin embargo, se postula que puede deberse a un aumento de la actividad de las células T contra los antígenos que se encuentran no solo en los diferentes tumores sino también en los tejidos sanos, así como un aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias y/o de autoanticuerpos preexistentes en el organismo (43).

Una revisión sistemática mostró que el uso de los IPI aumenta el riesgo de efectos adversos grado 3 o más con el uso de los inhibidores de CTLA-4 frente a los inhibidores PD-1 (44). Aunque no está claro el mecanismo que explique esto, podría estar relacionado con las diferencias en las vías de cada una de las terapias. CTLA-4 frena la activación de las células T en una etapa proximal de la respuesta inmune mientras que PD-1 actúa en etapas posteriores a nivel de los tejidos periféricos (45). No obstante, a pesar del riesgo que tienen los IPI, la tasa de eventos adversos sigue siendo mucho menor cuando se compara con otros tipos de fármacos quimioterapéuticos y/o radioterapia (44,46).

Es importante recalcar que los EA-IR comprometen cualquier órgano o tejido: sistemas endocrinos, hígado, pulmón, tracto gastrointestinal y piel, entre otros. Motivo por el cual es necesario la identificación oportuna y el manejo personalizado temprano de cada paciente. Los individuos que reciben IPI pueden experimentar un conjunto único de EA en comparación con las terapias tradicionales de primera y segunda línea, incluidos los anticuerpos monoclonales. Sin embargo, no está claro qué tan predecibles son estos eventos. Por ejemplo, ipilimumab es un fármaco cuyos eventos adversos están relacionados a la dosis terapéutica, lo cual no se observa en los demás IPI (44,46).

Cabe destacar que los ECA no son los estudios idóneos para evaluar EA, debido a que la muestra es reducida y el tiempo de seguimiento es corto (19). Además, estos estudios tienen principalmente como finalidad evaluar eficacia. Por ello, se hace necesario tener estudios de mayor seguimiento con un número mayor de pacientes con el fin de poder tener mayores conclusiones sobre este desenlace.

Limitaciones

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la poca información que existe sobre los IPI en pacientes cáncer renal metastásico o avanzado; se necesitan más ECA que comparen esta nueva terapia con los tratamientos de primera línea en este tipo de cáncer. La presente revisión sistemática incluyó diversas bases de artículos, así como literatura gris para tratar de ser sensibles en la búsqueda. A pesar de ello sólo se identificaron cinco estudios, por lo cual no es posible evaluar el sesgo de publicación. Dado que esta tecnología es reciente, y lo extensivo de la búsqueda, consideramos que la probabilidad de un sesgo de publicación

presente sería baja. Además, debido a la heterogeneidad en las características de los estudios incluidos no es posible realizar un meta-análisis.

Cabe mencionar, que por tratarse de estudios de ensayo abierto los cinco artículos tuvieron un alto riesgo de sesgo, lo que podría influir en los resultados tanto de la intervención como el control; sin embargo, resultados como supervivencia global están sujetos a menor sesgo de medición debido a la ausencia de cegamiento. No se puede afirmar lo mismo en el caso de otro resultado como calidad de vida o supervivencia libre de enfermedad que tienen medidas más subjetivas.

En conclusión, con la evidencia disponible, se necesitarían más estudios para confirmar la eficacia y seguridad de los IPI en pacientes con cáncer renal metastásico o avanzado.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today [Internet]. World Health Association [Citado 08 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2):87-108.
3. Meskawi M, Sun M, Trinh Q-D, Bianchi M, Hansen J, Tian Z, et al. A review of integrated staging systems for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2012; 62(2):303-14.
4. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23: 133–141.
5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 1;30(5):706-720.
6. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Primer*. 2017; 3:17009.
7. San Tana, P. Aguiar Jr. P, Haalandc B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer*. 2018; 115: 84–88.
8. Karlsson Adam, Saleh S. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10: 325–339.
9. Rijnders M, de Wit R, Boormans JL, Lolkema MPJ, van der Veldt AAM. Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers. *Eur Urol*. 2017; 72(3): 411-423.
10. Chen R, Peng PC, Wen B, Li FY, Xie S, Chen G, et al. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Oncol*. 2016; 9(1):32-40.

11. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*.2017; 5:CD011673.
12. Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H. First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials. *Anticancer Drugs*.2016; 27(5):383-97.
13. Sobin L H WC. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK: International Union against Cancer; 2009.
14. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney cancer, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:804-834.
15. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67(5):913-24.
16. The German Guideline Programme in Oncology. Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of renal cell carcinoma [Internet]. [Citado 27 de agosto de 2017]. Disponible en:
<http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009; 45(2):228-47.
18. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(9).
19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 2009; 6(7): e1000097.

21. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers H, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803–13.
22. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 393:1803–13.
23. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2404-15.
24. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380:1103-1115.
25. Rini, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380:1116-1127.
26. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet oncol*; 2019; 1-14.
27. Xu James Xunhai, Maher V. Ellen, Zhang Lijun, Tang Shenghui, Sridhara Rajeshwari, Ibrahim Amna, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *The Oncologist*. 2017;22(3):311–317.
28. Liu JS, Bell J, Sumati R. Cost per responder analysis from the Checkmate 025 phase III trial of nivolumab versus everolimus in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 2016; 19: A145.
29. Grimm M-O, Grünwald V. Health-Related Quality of Life as a Prognostic Measure of Clinical Outcomes in Renal Cell Carcinoma: A Review of the CheckMate 025 Trial. *2017 Oncology and Therapy*; 5(1):75-8.

30. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, et al. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma 2017. Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *European Urology*. 72(3):368-76.
31. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. 2017 18(3): e143-52.
32. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients with Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1510-1517.
33. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2018; 36(9): 850-858.
34. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -Identifier NCT02420821 A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) (IMmotion 151):2015 Apr 20 [cited 2019 Apr 15];[About 20 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02420821>
35. Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2011; 16(Suppl 2):23–31
36. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7):994-1003.
37. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):158-68.
38. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With

- Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28):3193-8.
39. Filette J, Andreescu C, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019; 51: 145–156.
40. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(3):583-589.
41. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017; 2: e000247.
42. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375:1749–55.
43. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):158-68.
44. Jiang Y, Zhang N, Pang H, Gao X. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15 293–302.
45. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*. 2016; 375:1767-78.
46. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e11936.

Tablas y figuras

Figura 1. Flujograma de artículos seleccionados.

Tabla 1. Características de ensayos clínicos aleatorizados incluidos sobre la terapia inhibidora de los puntos de control inmune en cáncer renal avanzado o metastásico.

Estudio	Ensayo Clínico	Población	Pacientes (n)	Subgrupos histológicos	Línea de tratamiento	Terapia previa	Seguimiento (semanas)	Intervención	Control
Motzer et al (2015)	CheckMate 025 NCT01668784	Cáncer renal avanzado o metastásico	821	Cáncer renal de células claras	Segunda	Citoquinas o antiangiogénicos	104	Niv 3 mg/kg EV, cada 2 semanas	10 mg Eve, VO, una vez al día
Motzer et al (2017)	CheckMate 214 NCT02231749	Cáncer renal avanzado o metastásico	1 096	Cáncer renal de células claras	Primera	Ninguna	124	Niv 3 mg/kg + Ipi 1 mg/kg EV, cada 3 semanas por 4 dosis seguido de N 3 mg/kg cada 2 semanas	Sun 50 mg diarios VO por 4 semanas (Ciclos de 6 semanas)
Rini et al (2019)	IMmotion151 NCT02420821	Cáncer renal avanzado o metastásico	915	Cáncer renal	Primera	Ninguna	144	Ate 1200 mg EV, cada 3 semanas + Bev15 mg/kg EV, cada 3 semanas	Sun 50 mg VO cada 4 semanas y 2 semanas de descanso (Ciclos de 6 semanas)
Rini et al (2019)	Javelin101 NCT02684006	Cáncer renal avanzado en pacientes	886	Cáncer renal	Primera	Ninguna	104	Ave 10 mg/kg EV, 1 hora cada 2 semanas + Axi 5 mg VO, dos veces al día	Sun 50 mg VO cada 4 semanas y 2 semanas de descanso (Ciclos de 6 semanas)
Rini et al (2019)	Keynote426 NCT02853331	Cáncer renal avanzado en pacientes no tratados	861	Cáncer renal	Primera	Ninguna	52	Pem 200 mg EV, una vez cada 3 semanas + Axi 5 mg VO, dos veces al día	Sun 50 mg VO cada 4 semanas y 2 semanas de descanso (Ciclos de 6 semanas)

EV = endovenoso; VO = vía oral; Niv = nivolumab; Ipi = ipilimumab; Eve= everolimus; Sun = sunitinib; Ate= atezolizumab; Bev= bevacizumab; Ave = avelumab; Axi = Axitinib; Pem = Pembrolizumab

Tabla 2. Principales resultados de eficacia, según intención a tratar, de los inhibidores del control inmune en ensayos clínicos aleatorizados en cáncer renal.

Estudio	Tratamiento	Pacientes (n)	Mediana SG (meses)	Mediana de SLP (meses)	Tasa de respuesta objetiva n (%)	Respuesta completa n (%)	Respuesta parcial n (%)	Enfermedad estable n (%)	Enfermedad progresiva n (%)	No evaluado n (%)	Duración de la respuesta (meses)*
Motzer et al (2015)	Nivolumab	410	25.0	4.6	103 (25,1)	4 (0,9)	99 (24,1)	141 (34,3)	143 (34,8)	23 (5,6)	12,0
	Everolimus	411	19.6	4.4	22 (5,3)	2 (0,4)	20 (4,8)	227 (55,2)	114 (27,7)	48 (11,6)	12,0
Motzer et al (2017)	Nivolumab + Ipilimumab	550	NE	12.4	213 (38,7)	54 (9,8)	160 (29,9)	ND	ND	ND	NE
	Sunitinib	546	32.9	12.3	176 (32,3)	12 (2,1)	163 (29,8)	ND	ND	ND	18,2
Rini et al (2019)	Atezolizumab + Bevacizumab	454	33.6	11.2	166 (36,5)	24 (5)	142 (31,9)	178 (39,2)	80 (17,6)	30 (6,6)	16,6
	Sunitinib	461	34.9	8.4	153 (33,1)	10 (2)	143 (31)	178 (38,6)	87 (18,8)	42 (9,1)	14,2
Rini et al (2019)	Avelumab + Axitinib	442	HR 0,78 (99,8%CI: 0,5-1,04)	12,5	247 (55,8)	14 (3,1)	233 (52,7)	127 (28,7)	38 (8,5)	29 (6,5)	NE
	Sunitinib	444		8,4	134 (30,2%)	10 (2,2)	124 (27,9)	202 (45,4)	68 (15,3)	39 (8,7)	12,6
Rini et al (2019)	Pembrolizumab + Axitinib	432	HR 0,53 (95%CI: 0,38-0,74)	15,1	256 (59,2%)	25 (5,7)	231 (53,4)	106 (24,5)	47 (10,8)	8 (1,85)	NE
	Sunitinib	429		11,1	153 (35,6%)	8 (1,8)	145 (33,7)	169 (39,3)	73 (17)	6 (1,3)	15,2

IC = intervalo de confianza; SG= sobrevida global; HR = Hazard ratio; SLP = sobrevida libre de progresión; ND = no disponible NE: no evaluable

* Mediana.

Tabla 3. Principales resultados, según intención a tratar, de calidad de vida y seguridad de los inhibidores del control inmune en ensayos clínicos aleatorizados en cáncer renal.

Estudio	Tratamiento	Eventos adversos: total	Eventos adversos: grado 3 o más	Eventos adversos: muerte por toxicidad
Motzer et al (2015)	Nivolumab	319 (77,8%)	76 (18,5%)	0 (0,0%)
	Everolimus	349 (84,9%)	145 (35,2%)	2 (0,4%)
Motzer et al (2017)	Nivolumab + Ipilimumab	509 (92,5%)	250 (45,4%)	7 (1,2%)
	Sunitinib	521 (95,4%)	335 (61,3%)	4 (0,7%)
Rini et al (2019)	Atezolizumab + Bevacizumab	434 (95,5%)	174 (38,3%)	5 (1,1%)
	Sunitinib	433 (93,9%)	149 (32,3%)	1 (0,2%)
Rini et al (2019)	Avelumab + Axitinib	414 (93,6%)	246 (55,6%)	3 (0,7%)
	Sunitinib	423 (95,2%)	243 (54,7%)	1 (0,2%)
Rini et al (2019)	Pembrolizumab + Axitinib	413 (95,6%)	270 (62,5%)	4 (0,9%)
	Sunitinib	415 (96,7%)	247 (57,6%)	7 (1,6%)

Figura 2. Valoración del riesgo de sesgo de ensayos clínicos incluidos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Checkmate 025	+	+	-	-	+	+	+
Checkmate 214	+	?	-	-	+	+	+
IMmotion 151	+	?	-	-	+	+	+
Javelin101	+	?	-	-	+	+	+
Keynote426	+	?	-	-	+	+	+

ANEXO 1: Estrategias de búsqueda

ASCO

2019 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2018 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2017 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2016 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2015 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2014 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2013 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2012 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

2011 > ASCO anual meeting > Genitourinary (Nonprostate) Cancer > Kidney Cancer

ESMO

2019: Abstract Book of the 44nd ESMO Congress (ESMO 2019) > Submitted abstracts > Genitourinary tumours, non-prostate “Renal”:

2018: Abstract Book of the 43nd ESMO Congress (ESMO 2018) > Submitted abstracts > Genitourinary tumours, non-prostate. “Renal”:

2017: Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) > Submitted abstracts > Genitourinary tumours, non-prostate v295-v329. “Renal”:

2016: Abstract Book of the 41st ESMO Congress (ESMO 2016) > Submitted abstracts > Genitourinary tumours, non-prostate v266. “Renal”:

2015 EUROPEAN CANCER CONGRESS. “Renal”.

2014 EUROPEAN CANCER CONGRESS. “Renal”.

2013 EUROPEAN CANCER CONGRESS. “Renal”.

2012 EUROPEAN CANCER CONGRESS. “Renal”.

2011 EUROPEAN CANCER CONGRESS. “Renal”.

ClinicalTrials.gov

Renal cancer > Interventional (or Clinical Trial) > Phase 3.

Renal cancer > PD-1

Renal cancer > PDL-1

Renal cancer > CTLA4

Clinicaltrialsregister.eu

Renal cancer AND Nivolumab

Renal cancer AND Pembrolizumab

Renal cancer AND Tremelimumab

Renal cancer AND Atezolizumab

Renal cancer AND Avelumab

Renal cancer AND Durvalumab

Renal cancer AND Ipilimumab

Renal cancer AND PD-1

Portal de la plataforma de registro de estudios clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP-WHO)

77 records for 44 trials found for: Renal cancer

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Términos de búsqueda:

By status: Open study, study to be open, closed study

By cancer type: Kidney

Drugs: Ipilimumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab, Durvalumab y Tremelimumab

“Science Core Collection”

Filtros: Renal cancer AND (Atezolizumab OR Avelumab OR Durvalumab OR Ipilimumab OR Nivolumab OR Pembrolizumab OR Tremelimumab)

Web of Science

Renal cancer AND Nivolumab

Renal cancer AND Atezolizumab

Renal cancer AND Pembrolizumab

Renal cancer AND Avelumab

Renal cancer AND Durvalumab

Renal cancer AND Ipilimumab

Renal cancer AND Tremelimumab

LILACS

Renal cancer AND Ipilimumab

Renal cancer AND Nivolumab

Renal cancer AND Atezolizumab

Renal cancer AND Pembrolizumab

Renal cancer AND Avelumab

Renal cancer AND Durvalumab

Renal cancer AND Ipilimumab

Renal cancer AND Tremelimumab

Cochrane Central

Renal cancer AND Nivolumab

Renal cancer AND Atezolizumab

Renal cancer AND Pembrolizumab

Renal cancer AND Avelumab

Renal cancer AND Durvalumab

Renal cancer AND Ipilimumab

Renal cancer AND Tremelimumab

Embase (Ovid)

(Kidney Cancer or Kidney Neoplasm or Kidney Carcinoma or Metastatic Kidney Cancer or Metastatic Kidney Neoplasm or Metastatic Kidney Carcinoma or Advanced Kidney Cancer or Advanced Kidney Neoplasm or Advanced Kidney Carcinoma or Renal Cancer or Renal Neoplasm or Renal Carcinoma or Metastatic Renal Cancer or Metastatic Renal Neoplasm or Metastatic Renal Carcinoma or Advanced Renal Cancer or Advanced Renal Neoplasm or Advanced Renal Carcinoma or Nephro Cancer or Nephro Neoplasm or Nephro Carcinoma or Advanced Nephro Cancer or Advanced Nephro Neoplasm or Advanced Nephro Carcinoma or Metastatic Nephro Cancer or Metastatic Nephro Neoplasm or Metastatic Nephro Carcinoma).af.

(Immunotherapy or Immunomodulation or monoclonal antibody or CTLA-4 or PD-1 or PD-L1 or cytotoxic-T-lymphocytes-antigen or Programmed-Death-1 or Programmed-Death-Ligand-1 or ipilimumab or tremelimumab or nivolumab or Durvalumab or Avelumab or Pembrolizumab or Atezolizumab).af.

randomized controlled trial/

Búsqueda: 1 AND 2 AND 3

Medline (Pubmed)

((((((((((((((((((((((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) AND "Immunotherapy"[Mesh]) OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) OR immune-checkpoint-inhibitor[All Fields]) OR immune-checkpoint-inhibition[All Fields]) OR "Immunomodulation"[Mesh]) OR Program-death-1[All Fields]) OR Program-death-ligand-1[All Fields]) OR ("ctla-4 antigen"[MeSH Terms] OR ("ctla-4"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR "ctla-4 antigen"[All Fields] OR "cytotoxic t lymphocyte antigen 4"[All Fields])) OR Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4[All Fields]) OR ("atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[All Fields])) OR ("atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[All Fields] OR "mpdl3280a"[All Fields])) OR ("avelumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[All Fields])) OR ("avelumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[All Fields] OR "msb0010718c"[All Fields])) OR ("durvalumab"[Supplementary Concept] OR "durvalumab"[All Fields])) OR ("MEDI4736"[Supplementary Concept] OR "MEDI4736"[All Fields] OR "medi4736"[All Fields])) OR ("ipilimumab"[MeSH Terms] OR "ipilimumab"[All Fields])) OR ("ipilimumab"[MeSH Terms] OR "ipilimumab"[All Fields] OR "mdx010"[All Fields])) OR ("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields])) OR ("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields] OR "ono 4538"[All Fields])) OR ("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields] OR "bms 936558"[All Fields])) OR ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields])) OR MK3475[All Fields]) OR ("tremelimumab"[Supplementary Concept] OR "tremelimumab"[All Fields])) OR Anti-PD1[All Fields]) OR Anti-PD-L1[All Fields]) OR Anti-CTLA4 [All Fields]) AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]

ANEXO 2: Motivo de exclusión de los artículos a texto completo.

Autor (año)	Motivo de exclusión
Harshman L. (2017)	Otra población
Uzzo R. (2017)	Otra población
Choueiri T. (2018)	Otra población
Sabbatini R. (2017)	Otro tipo de diseño
De Giorgi U. (2017)	Otro tipo de diseño
Weinstock C. (2016)	Otro tipo de diseño
Escudier B. (2017)	Otro tipo de diseño
Motzer R. (2016)	Sub-análisis
Tomita Y. (2017)	Sub-análisis
Plimack E. (2016)	Otro tipo de diseño
Padmanee S. (2017)	Otro tipo de diseño
Escudier B. (2017)	Sub-análisis
Taylor F. (2016)	Otro tipo de diseño
Grimm M. (2017)	Otro tipo de diseño
Wiecek W. (2016)	Otro tipo de diseño
Choueiri T. (2017)	Otro tipo de diseño