



# **Nivolumab más Ipilimumab en el tratamiento en 1<sup>a</sup> línea del cáncer renal metastásico**

**Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**IE 2023-039**



## Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

### Consejo Técnico AETSU

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Dr. Javier Pintos

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

### Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia y seguridad de nivolumab más ipilimumab para el tratamiento de cáncer renal avanzado metastásico en 1ª línea. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

### Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Nivolumab más ipilimumab en el tratamiento en 1ª línea del cáncer renal metastásico. IE 2023-039. Montevideo, Uruguay; Febrero, 2024. Disponible en: [www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy).

## Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## Glosario de abreviaturas

AETSU:	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay
AMSTAR:	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
CTLA-4:	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i>
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FACT-G:	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FKSI-19:	<i>National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index</i>
FNR:	Fondo Nacional de Recursos
FTM:	Formulario Terapéutico de Medicamentos
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IC95%:	Intervalo de confianza al 95%
IQR:	Rango intercuartil
ITT:	Intención de tratar
IV:	Intravenoso
IMDC:	Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma Renal Metastásico
IR:	Informe rápido
MSP:	Ministerio de Salud Pública
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RNM:	Resonancia nuclear magnética
SG:	Sobrevida global
SLP:	Sobrevida libre de progresión
TAC:	Tomografía axial computada
TRO:	Tasa de respuesta objetiva



## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	8
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	9
3. OBJETIVO .....	9
4. METODOLOGÍA.....	9
5. RESULTADOS.....	12
5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA .....	19
5.2 OTRAS AGENCIAS DE ETS .....	19
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	19
REFERENCIAS .....	21



## RESUMEN

### Introducción

En Uruguay, el cáncer de riñón ocupa en incidencia el 4º lugar en el hombre y el 7º en la mujer. Se diagnostican aproximadamente 375 casos nuevos por año y ocurren unas 210 muertes anuales en promedio por esta causa. La incidencia anual se estima en 18,6 casos por 100.000 en hombre y 8,6 por 100.000 en mujeres, y la mortalidad en 7,3 y 2,6 por 100.000, respectivamente. Histológicamente, la mayoría de los cánceres de células renales (80%) se clasifican como carcinomas de células claras, y un subconjunto de pacientes tiene carcinoma de células no claras. El diagnóstico es clínico, imagenológico y anatomopatológico. Su expresión tardía determina que se diagnostiquen más tumores renales en pacientes asintomáticos de forma incidental, siendo menos frecuente su presentación sintomática. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, IgG4 dirigido contra la proteína linfocitaria PD-L1 (*programmed death receptor 1*), mientras que ipilimumab es un anticuerpo humano IgG1 dirigido contra la proteína linfocitaria CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), ambos con uso en la patología.

### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de nivolumab más ipilimumab en el tratamiento de 1ª línea de cáncer de riñón a células claras metastásico.

### Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del IR 2023-107 y posterior extracción de los datos para su procesamiento. Se realizó una búsqueda para conocer la situación de cobertura del medicamento en nuestro país.

### Resultados

Se identificó un ensayo clínico fase III (CheckMate 214) donde se comparó la intervención nivolumab + ipilimumab contra el control sunitinib en pacientes con cáncer renal avanzado. Las variables de resultado coprimarias evaluadas en este estudio fueron: tasa de respuesta objetiva (TRO), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) entre los pacientes con riesgo intermedio y pobre. Se informa una tasa de SG a 12 meses de 80% (IC95%= 76 a 84) con nivolumab más ipilimumab vs. 72% (IC95%= 67 a 76) con sunitinib. La tasa de SG a 18 meses fue de 75% (IC95%= 70 a 78) en la rama intervención vs. 60% (IC95%= 55 a 65) en la rama control. La mediana de SLP fue de 11,6 meses (IC95%= 8,7 a 15,5) para la rama nivolumab más ipilimumab y de 8,4 meses (IC95%= 7,0 a 10,8) en la rama sunitinib. Se informa una TRO de 42% (IC95%= 37 a 47) con nivolumab más ipilimumab vs. 27% (IC95%= 22 a 31) con sunitinib ( $p < 0,001$ ), con una respuesta completa en 40 pacientes (9%) vs. 5 pacientes (1%). La valoración en los pacientes de riesgo pronóstico favorable evidenció una SG a los 18 meses de 88% (IC95%: 80 a 92) para el grupo nivolumab más ipilimumab versus 93% (IC95%: 87 a 97)



con sunitinib, la SLP mostró un HR: 2,18 (IC 99,1%, 1,29 a 3,68) y la TRO fue de 29% (IC95%: 21 a 38) con nivolumab más ipilimumab y de 52% (IC95%: 43 a 61) en aquellos que recibieron sunitinib. La mediana de duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango intercuartil [IQR]= 2,1 a 21,8) en la rama nivolumab más ipilimumab y de 7,8 meses (IQR= 3,5 a 19,6) en la rama sunitinib. Del total de pacientes aleatorizados a la rama nivolumab más ipilimumab un 53,5% (294/550) de los pacientes recibieron terapia sistémica subsiguiente, comparado con un 66,5% (363/546) de los tratados con sunitinib. Los seguimientos publicados de este estudio con hasta 5 años de seguimiento, y muestran que los beneficios observados en el primer corte de la base de datos donde se informó los resultados a los 12 y 18 meses se mantuvieron consistentes en los seguimientos. En lo que refiere a calidad de vida, se observó un beneficio en lo reportado por los pacientes en aquellos que recibieron nivolumab más ipilimumab. La media de cambio para FKS-19 del puntaje total fue de 4,00 (IC95%= 1,91 a 6,09) para la rama nivolumab más ipilimumab vs. -3,14 (IC95%= -6,03 a -0,25) para la rama sunitinib. Para el FACT-G la media de cambio del puntaje total fue de 4,77 (IC95%= 1,73 a 7,8) para la rama nivolumab más ipilimumab vs. -4,32 (IC95%= -8,54 a -0,11) para la rama sunitinib. Para el FACT-G la media de cambio del puntaje total fue de 4,77 (IC95%= 1,73 a 7,8) para la rama nivolumab más ipilimumab vs. -4,32 (IC95%= -8,54 a -0,11) para la rama sunitinib. Sin embargo, no se observaron beneficios a nivel de la escala EQ-5D-3L con una media de cambio de 10,7 (IC95%= 4,35 a 15,80) para la rama nivolumab más ipilimumab y 6,40 (IC95%= -1,36 a 14,16) para la rama sunitinib ( $p=0,45$ ). La publicación indica que las diferencias encontradas entre los pacientes de la rama nivolumab más ipilimumab comparada con la de sunitinib son consideradas también diferencias clínicamente significativas. Los eventos adversos de cualquier grado vinculados a la medicación ocurrieron en 509 pacientes de 547 (93%) que fueron tratados con nivolumab más ipilimumab y en 521 pacientes de 535 (97%) que fueron tratados con sunitinib. Los eventos adversos de grado 3-4 ocurrieron en 250 pacientes (46%) y 335 pacientes (63%) en la rama nivolumab más ipilimumab y rama sunitinib, respectivamente. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento ocurrieron en 118 de 547 pacientes (22%) en la rama nivolumab más ipilimumab y en 63 de 535 pacientes (12%) en la rama sunitinib. Ocurrieron 8 muertes en el grupo nivolumab más ipilimumab, y 4 en el grupo sunitinib relacionadas a la medicación.

### Conclusiones

El estudio CheckMate 214 es el único ensayo clínico fase III que provee resultados del uso de nivolumab más ipilimumab en 1ª línea en pacientes con cáncer renal metastásico. De los tres *outcomes* coprimarios planteados en el estudio, se logró demostrar un beneficio favorable para el nivolumab más ipilimumab en cuanto a sobrevida global y tasa de respuesta objetiva. Los *outcomes* coprimarios fueron analizados únicamente en los pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre. A los 18 meses, la tasa de



sobrevida fue de 78% con nivolumab más ipilimumab comparado con 68% con sunitinib. La tasa de respuesta objetiva fue superior en los que recibieron nivolumab más ipilimumab en comparación a los que recibieron sunitinib (42% vs. 27%). A los 18 meses, la tasa de sobrevida fue de 78% con nivolumab más ipilimumab comparado con 68% con sunitinib. En cuanto a la sobrevida libre de progresión, fue superior en el grupo intervención (pero la diferencia con el grupo comparador no fue estadísticamente significativa). La valoración en los pacientes de riesgo pronóstico favorable evidenció una sobrevida global, una sobrevida libre de progresión y una tasa de respuesta objetiva que favoreció a los pacientes tratados con sunitinib y no en aquellos que recibieron nivolumab más ipilimumab.

Las herramientas que evalúan la calidad de vida de los pacientes participantes del estudio permitieron demostrar que el uso de nivolumab más ipilimumab fue más beneficioso que el uso de sunitinib, y la diferencia observada fue clínicamente relevante.

El hecho de haber realizado un seguimiento de 5 años permite evidenciar el beneficio del uso en primera línea de la combinación, a pesar de que los pacientes luego recibieron terapias subsecuentes diferentes. Este beneficio fue observado en los pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre, no así en los de riesgo favorable donde el uso de sunitinib fue más beneficioso.

En cuanto a la seguridad del uso de la combinación nivolumab más ipilimumab fue bien tolerada y tiene un perfil de seguridad adecuado. Sí se observaron eventos adversos que son típicos de la inmunoterapia, pero que la gran mayoría pueden ser manejados por los médicos tratantes.

En suma, el uso de la combinación de nivolumab más ipilimumab es beneficiosa en adultos con cáncer renal metastásico no tratado previamente y que además posean un riesgo pronóstico intermedio o pobre.



## 1. INTRODUCCIÓN

En Uruguay, el cáncer de riñón ocupa en incidencia el 4º lugar en el hombre y el 7º en la mujer. Se diagnostican aproximadamente 375 casos nuevos por año y ocurren por esta causa un promedio de 210 muertes anuales. La incidencia anual se estima en 18,6 casos por 100.000 en hombre y 8,6 por 100.000 en mujeres, y la mortalidad en 7,3 y 2,6 por 100.000, respectivamente<sup>1</sup>.

Alrededor del 85% de los cánceres de riñón son cánceres de células renales, genética e histológicamente distintos de los carcinomas que surgen de la pelvis renal. Histológicamente, la mayoría de los cánceres de células renales (80%) se clasifican como carcinomas de células claras, y un subconjunto de pacientes tiene carcinoma de células no claras. En el momento de la presentación, el 75% de los pacientes tendrá enfermedad localizada confinada al riñón, de los cuales el 50% eventualmente recaerá y presentará metástasis. Otro 25% ya será metastásico en el momento de la presentación. Entre los pacientes con enfermedad metastásica, el 75% tendrá un pronóstico intermedio o malo. El factor pronóstico más importante para el resultado es el estadio del tumor, y los pacientes con enfermedad metastásica rara vez se curan<sup>2</sup>.

Los criterios del Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma Renal Metastásico (IMDC, por su sigla en inglés), describen un modelo pronóstico que ha mostrado gran poder predictivo, y es la clasificación más utilizada en la actualidad para discriminar pacientes según su pronóstico. Los pacientes se clasifican en riesgo favorable (0 punto), intermedio (1 o 2 puntos) o bajo (3 a 6 puntos) según los criterios IMDC<sup>3</sup>.

El diagnóstico es clínico, imagenológico y anatomopatológico. Su expresión tardía determina que se diagnostiquen más tumores renales en pacientes asintomáticos de forma incidental, siendo menos frecuente su presentación sintomática. Para aquellos pacientes que no fueron diagnosticados de forma incidental, la tríada clásica de cáncer renal (dolor lumbar, masa abdominal palpable y hematuria) ocurre en no más del 9% de los pacientes y cuando se presenta sugiere fuertemente una enfermedad avanzada.

A nivel internacional, hasta hace relativamente poco tiempo, para los pacientes con cáncer renal metastásico el tratamiento estándar de 1ª línea consistía en sunitinib o pazopanib, ambos inhibidores del receptor de la tirosina quinasa. Más recientemente, se han estudiado inhibidores de los denominados puntos de control, tal como ipilimumab, nivolumab, y pembrolizumab<sup>4</sup>.



## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab (Yervoy®) cuyo código ATC es L01XC17, se utilizan en forma combinada para el tratamiento de 1ª línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre<sup>5</sup>.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, IgG4 dirigido contra la proteína linfocitaria PD-L1 (*programmed death receptor 1*), mientras que ipilimumab es un anticuerpo humano IgG1 dirigido contra la proteína linfocitaria CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Ambos anticuerpos actúan desbloqueando la inhibición linfocitaria a diferentes niveles. La CTLA-4 actúa en tejidos periféricos en una fase temprana de la respuesta inmune y la PD-1 actúa en el microambiente tumoral y en una fase más tardía, existiendo de esta forma una sinergia de acción entre ambos fármacos<sup>5</sup>.

La combinación de fármacos se administra de la siguiente forma: ipilimumab 1 mg/kg intravenoso (IV) a pasar en 30 minutos más nivolumab 3 mg/kg IV a pasar en 60 minutos. Ambos se administran cada 21 días por 4 ciclos (fase de inducción) seguido de tratamiento con nivolumab IV en monoterapia a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, hasta progresión o intolerancia (fase de mantenimiento)<sup>5</sup>.

La *Food and Drug Administration* (FDA) tiene aprobado el uso de la combinación de nivolumab más ipilimumab en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer renal avanzado de riesgo intermedio y alto como 1ª línea de tratamiento<sup>6,7</sup>.

La *European Medicines Agency* (EMA) también tiene aprobada la indicación para el tratamiento en 1ª línea de adultos con cáncer renal avanzado de la combinación de nivolumab más ipilimumab.

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de nivolumab más ipilimumab en el tratamiento de 1ª línea de cáncer de riñón a células claras metastásico.

## 4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en el documento IR 2023-107 que forma parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU.

Se efectuó la revisión y el análisis de dicho documento mediante la herramienta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*), adaptada a la estructura del informe. Se extrajeron los datos de eficacia y seguridad que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos.



Considerando que la indicación para esta patología sería reciente y que la evidencia directa puede resultar incompleta para apoyar de manera informada a la toma de decisión, se realizaron búsquedas complementarias de información proveniente de fuentes indirectas (ej.: metaanálisis en red) y/o decisiones de cobertura publicadas en informes de otras agencias referentes en ETS.

### **Pregunta PICO**

La pregunta PICO planteada para este informe fue en parte extraída del IR 2023-107 a la cual se le agregaron otros componentes que son propios del presente informe:

**P** - Pacientes con cáncer de riñón a células claras metastásico

**I** - Nivolumab más ipilimumab en 1ª línea

**C** - Pazopanib, sunitinib, sorafenib y/o pembrolizumab más axitinib

**O** - Resultados de eficacia, calidad de vida y seguridad:

- Eficacia:
  - Sobrevida global (SG), mediana de sobrevida global
  - Sobrevida libre de progresión (SLP)
  - Tasa de respuesta objetiva (TRO)
- Calidad de vida: relativas a cáncer en general y específicamente cáncer renal, evaluadas mediante el uso de herramientas validadas a nivel internacional.
- Seguridad: eventos adversos graves y eventos adversos serios ocurridos durante el estudio, discontinuación del tratamiento.

### **Cobertura en el país**

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy) en el sector “consulta de medicamentos”, se introdujo el principio activo en el buscador (en este caso “upadacitinib”). En caso de encontrar evidencia científica con un comparador activo, se buscó si dicho fármaco se encontraba registrado en nuestro país.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy). En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó si se encontraba en la normativa de cobertura el nombre del principio activo y su indicación para la patología.

### **Consulta en otras Agencias de ETS**



Se realizó una búsqueda de informes de ETS realizadas por otras Agencias y se incorporó la información correspondiente.

### **Consulta de información**

AETSU efectuó una consulta de información relevante (CIR) sobre el uso del medicamento para la patología a actores involucrados en el área de conocimiento. La consulta fue realizada a través del envío de un formulario web con preguntas específicas acorde a cada perfil y disponible en el período del 16 al 26 de noviembre de 2023. Los actores consultados fueron los siguientes: Cátedra de Oncología del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina de la Universidad Católica, Facultad de Medicina del CLAEH, Centro de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Montevideo, Sociedad de Oncología Médica y Pediatría del Uruguay, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, Programa Nacional de Cáncer del MSP, prestadores de salud, y laboratorios responsables del fármaco en Uruguay.



## 5. RESULTADOS

Se identificó un ensayo clínico fase III (CheckMate 214) donde se comparó la intervención nivolumab + ipilimumab contra el control sunitinib en pacientes con cáncer renal avanzado. La publicación de Motzer 2018<sup>8</sup> brinda los resultados obtenidos en el primer cierre de la base de datos que corresponde a 18 meses de seguimiento. Luego se publican los resultados de seguimiento de 42 meses, 4 años y 5 años<sup>9,10,11</sup>.

El estudio CheckMate 214 fue un ensayo clínico, fase III, abierto, multicéntrico aleatorizado 1:1. La aleatorización se hizo con una estratificación que involucró 4 bloques: de acuerdo con el puntaje obtenido en el riesgo pronóstico de IMDC (0 vs. 1 o 2 vs. 3 a 6; riesgo favorable, intermedio y pobre respectivamente para cada puntuación) y región geográfica.

El período de reclutamiento de los pacientes ocurrió desde octubre 2014 hasta febrero 2016. El primer cierre de la base de datos ocurrió en agosto de 2017. El estudio fue detenido cuando se demostró la superioridad en SG de nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib. Una enmienda al protocolo efectuada en noviembre de 2017 permitió las siguientes modificaciones en la rama nivolumab más ipilimumab: los pacientes podían discontinuar el tratamiento luego de 2 años aún en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; los pacientes que recibían nivolumab como mantenimiento tenían permitido cambiar a una dosis de nivolumab de 240 mg cada dos semanas; adicionalmente los pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre podían realizar un *crossover* a la rama nivolumab más ipilimumab desde la rama sunitinib.

Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años, portadores de un cáncer renal avanzado con componente de células claras y que no fueron tratados previamente. El nivolumab y el ipilimumab fueron administrados por vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg y 1 mg/kg respectivamente cada 3 semanas por cuatro dosis (período de inducción) seguido por nivolumab en monoterapia a una dosis de 3 mg/kg cada dos semanas (fase de mantenimiento). El sunitinib fue administrado a una dosis de 50 mg por vía oral una vez por día durante 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas.

Las variables de resultado coprimarias evaluadas en este estudio fueron: tasa de respuesta objetiva (TRO), sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) entre los pacientes con riesgo intermedio y pobre.

La TRO fue definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa o parcial según los criterios de “*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*” (RECIST) versión 1.1, en base a una evaluación realizada por un comité de radiología independiente. La SLP fue definida como el tiempo desde la aleatorización a la primera progresión definida por RECIST o muerte. La SG fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte.



Las variables de resultado secundarias incluyeron la TRO, SLP y SG, así como la tasa de incidencia de eventos adversos entre los pacientes por intención de tratar. Se realizó un análisis exploratorio de la TRO, SLP y SG entre aquellos pacientes con riesgo pronóstico favorable. Otra variable fue la valoración de los resultados obtenidos en función a la expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$  versus  $< 1\%$ ) del tumor.

Este estudio también evaluó la calidad de vida relacionada con la salud en base al puntaje de “*National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index*” (FKSI-19) en los pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre. La escala contempló puntaje dentro de los valores de 0 a 76, el estado general de salud fue valorado usando el EuroQol EQ-5D y la calidad de vida fue evaluada mediante la herramienta *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G). La escala de FKSI-19 va de 0 a 76, la de FACT-G de 0 a 108 y EQ-5D tiene un rango de 0 a 1 para el índice de utilidades y 0 a 100 para el índice de VAS. Numéricamente estas escalas cuanto mayor puntaje posee un paciente, menor es la cantidad de síntomas que tiene el paciente o más favorable es el resultado para el paciente.

La evaluación de la enfermedad se realizó mediante tomografía computada (TAC) o resonancia nuclear magnética (RNM) 12 semanas luego de la aleatorización, continuando cada 6 semanas por los primeros 13 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión o discontinuación del tratamiento. Los pacientes fueron seguidos luego de la progresión o discontinuación del tratamiento para obtener datos de seguridad y de SG.

Se aleatorizaron un total de 1096 pacientes en 28 países; 1082 pacientes recibieron tratamiento (547 pacientes recibieron nivolumab más ipilimumab y 535 pacientes recibieron sunitinib; 423 y 416 tenían un riesgo pronóstico intermedio y pobre, respectivamente).

Al momento del cierre de la base de datos, 128 pacientes de 547 (23%) de la rama nivolumab más ipilimumab y 97 pacientes de 535 de la rama sunitinib (18%) continuaban con el tratamiento. La principal razón para la discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad. Fue observada en 229 de 547 pacientes (42%) en el grupo intervención y en 296 de 535 pacientes en el grupo control. Cuando se realizó la comparación de las características de los pacientes entre la rama intervención y la rama control, se observó que se trataba de poblaciones comparables. De igual manera ocurrió cuando se comparó los pacientes de los grupos de riesgo pronóstico intermedio y pobre. La mediana de seguimiento fue de 25,2 meses con un mínimo de seguimiento de 17,5 meses.

#### **Outcome coprimario: Sobrevida Global**



La publicación de Motzer 2018<sup>8</sup> informa una tasa de SG a 12 meses de 80% (IC95%= 76 a 84) con nivolumab más ipilimumab vs. 72% (IC95%= 67 a 76) con sunitinib. La tasa de SG a 18 meses fue de 75% (IC95%= 70 a 78) en la rama intervención vs. 60% (IC95%= 55 a 65) en la rama control. El *hazard ratio* (HR) para muerte fue de 0,63 (IC99,8%= 0,44 a 0,89;  $p < 0,001$ ). La mediana de SG no fue alcanzada (IC95%= 28,2 a no estimable) en los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab vs. 26,0 meses (IC95%= 22,1 a no estimable).

#### **Outcome coprimario: Sobrevida libre de progresión (SLP)**

La publicación de Motzer 2018<sup>8</sup> informa una mediana de SLP de 11,6 meses (IC95%= 8,7 a 15,5) para la rama nivolumab más ipilimumab y de 8,4 meses (IC95%= 7,0 a 10,8) en la rama sunitinib. La diferencia entre ambas ramas no alcanzó el umbral estadístico preespecificado ( $p < 0,009$ ) para lograr una significancia estadística (HR para la progresión o muerte= 0,82; IC95%= 0,64 a 1,05).

#### **Outcome coprimario: Tasa de respuesta objetiva (TRO)**

Motzer 2018<sup>8</sup> informa una TRO de 42% (IC95%= 37 a 47) con nivolumab más ipilimumab vs. 27% (IC95%= 22 a 31) con sunitinib ( $p < 0,001$ ), con una respuesta completa en 40 pacientes (9%) vs. 5 pacientes (1%). De todos los pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre el 81% de los que fueron tratados con nivolumab más ipilimumab y 70% de aquellos tratados con sunitinib tuvieron una respuesta de al menos 1 año. La mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada en los tratados con nivolumab más ipilimumab (IC95%= 21,8 meses a no estimable) y fue de 18,2 meses (IC95%= 14,8 a no estimable) en los tratados con sunitinib.

#### **Outcomes secundarios**

En toda la población que fue aleatorizada, sin importar el riesgo pronóstico, la tasa de SG a los 12 meses fue de 83% (IC95%= 80 a 86) con nivolumab más ipilimumab vs. 77% (IC95%= 74 a 81) con sunitinib. La tasa de SG a los 18 meses fue de 78% (IC95%= 74 a 81) vs. 68% (IC95%= 63 a 72). La rama intervención mostró un beneficio comparado con la rama control, con un HR para muerte de 0,68 (IC95%= 0,49 a 0,95). La TRO fue de 39% (IC95%= 35 a 43) con nivolumab más ipilimumab y 32% (IC95%= 28 a 36) con sunitinib ( $p = 0,02$ , no significativo por el límite preespecificado de 0,001). La mediana de SLP fue de 12,4 meses (IC95%= 9,9 a 16,5) para nivolumab más ipilimumab y de 12,3 meses (IC95%= 9,8 a 15,2) con sunitinib.

Entre los 776 pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre que tenían expresión PD-L1 cuantificable, 100 de 384 pacientes (26%) en el grupo nivolumab más ipilimumab y 114 de 392 (29%) en el grupo sunitinib tenían una expresión de PD-L1 de 1% o más. En



un análisis realizado la SG entre los 776 pacientes fue mayor en el grupo nivolumab más ipilimumab que en los que recibieron sunitinib sin importar la expresión de PD-L1.

A los 12 meses la tasa de SG en aquellos que tenían una expresión de PD-L1<1% fue de 80% (IC95%= 75 a 84) con nivolumab más ipilimumab y de 75% (IC95%= 70 a 80) con sunitinib. La tasa de SG a los 18 meses fue de 74% (IC95%= 69 a79) y 64% (IC95%= 58 a 70) para nivolumab más ipilimumab y sunitinib respectivamente. La mediana de SG no fue alcanzada en ambas ramas (HR para muerte= 0,73; IC95%= 0,56 a 0,96). En pacientes con expresión mayor a 1% de PD-L1, la tasa de SG a los 12 meses fue de 86% (IC95%= 77 a 91) en aquellos que recibieron nivolumab más ipilimumab y 66% (IC95%= 56 a 74) en aquellos que recibieron sunitinib. La tasa de SG a los 18 meses fue de 81% (IC95%= 71 a 87) y 53% (IC95%= 43 a 62) respectivamente. La mediana de SG no fue alcanzada para los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab, y fue de 19, 6 meses (IC95%= 14,8 a no estimable) para la rama sunitinib. El HR para muerte fue de 0,45 (IC95%= 0,29 a 0,71). En los pacientes con riesgo pronóstico favorable la SG a los 18 meses fue de 88% (IC95%: 80 a 92) para el grupo nivolumab más ipilimumab vs. 93% (IC95%: 87 a 97) con sunitinib.

La TRO entre los pacientes con expresión de PD-L1 menor a 1% fue de 37% con nivolumab más ipilimumab y de 28% con sunitinib ( $p=0,03$ ). Entre los pacientes con una expresión de PD-L1 de 1% o más fue de 58% vs. 22% ( $p<0,001$ ). En los pacientes con riesgo pronóstico favorable la TRO fue de 29% (IC95%: 21 a 38) con nivolumab más ipilimumab y de 52% (43 a 61) en aquellos que recibieron sunitinib ( $<0,001$ ).

La mediana de SLP entre aquellos pacientes con una expresión menor de 1% de PD-L1 fue de 11,0 meses con nivolumab más ipilimumab y 10,4 meses con sunitinib (HR= 1,00; IC95%= 0,80 a 1,26). Entre aquellos con expresión de 1% o más de PD-L1, la mediana de SLP fue de 22,8 y 5,9 meses (HR= 0,46; IC95%= 0,31 a 0,67]).

Un comportamiento similar se observó comparando los pacientes con una expresión de PD-L1 de 5% o más cuando se compara con aquellos con expresión menor a 5%.

#### **Seguimientos del estudio CheckMate 214**

La publicación de Motzer 2020<sup>9</sup> informa resultados luego de 42 meses de seguimiento. El grado en que persisten los beneficios de respuesta y sobrevida con regímenes basados en inmunoterapia informa sobre las opciones óptimas de tratamiento de 1ª línea. Con un seguimiento mínimo del estudio de 42 meses, 60 (11%) de 547 pacientes en el grupo nivolumab más ipilimumab y 27 (5%) de 535 pacientes del grupo sunitinib continuaron con la terapia.

La mediana de duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango intercuartil [IQR]= 2,1 a 21,8) en la rama nivolumab más ipilimumab y de 7,8 meses (IQR= 3,5 a 19,6) en la rama sunitinib. Entre todos los pacientes aleatorizados, el 51,8% de los pacientes (285/550)



de la rama nivolumab más ipilimumab y el 64,1% (350/546) de los pacientes de la rama sunitinib recibieron terapia sistémica subsiguiente. Respecto a los resultados primarios en la población con riesgo pronóstico intermedio y pobre se informa que la SG fue superior con nivolumab más ipilimumab (HR= 0,66 [IC95%= 0,55 a 0,80]). La probabilidad de SG a los 42 meses fue de 52% con nivolumab más ipilimumab vs. 39% con sunitinib. Los datos de SLP de nivolumab más ipilimumab cuando se comparó con sunitinib fue de HR= 0,75 (IC95%= 0,62 a 0,90), las probabilidades de SLP fue de 33% vs. 16% respectivamente. La TRO fue de 42,1% (IC95%= 37,4% a 47,0%) en la rama nivolumab más ipilimumab vs. 26,3% (IC95%= 22,2% a 30,8%) con sunitinib. En los pacientes con riesgo pronóstico favorable la SG a los 18 meses fue de 88% (IC95%: 80 a 92) para el grupo nivolumab más ipilimumab versus 93% (IC95%: 87 a 97) con sunitinib, la SLP mostró un HR: 2,18 (IC 99,1%, 1,29 a 3,68) y la TRO fue de 29% (IC95%: 21 a 38) con nivolumab más ipilimumab y de 52% (IC95%: 43 a 61) en aquellos que recibieron sunitinib.

En la publicación de Albiges<sup>10</sup> se brindan los resultados luego de un seguimiento mínimo de 4 años. La mediana de seguimiento fue de 55 meses. Se observó que con un seguimiento mínimo de 4 años 53 (10%) de 547 de la rama nivolumab más ipilimumab y 15 (3%) de 535 pacientes en la rama sunitinib continuaron la terapia. Del total de pacientes aleatorizados a la rama nivolumab más ipilimumab un 53,5% (294/550) de los pacientes recibieron terapia sistémica subsiguiente, comparado con un 66,5% (363/546) de los tratados con sunitinib. La SG en los pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre fue superior en los tratados con nivolumab más ipilimumab (HR= 0,65; IC95%= 0,54 a 0,78]). La mediana de supervivencia fue de 48,1 vs. 26,6 meses en dichos grupos. Las probabilidades de SG a los cuatro años fueron de 50,0% con nivolumab más ipilimumab vs. 35,8% en los que recibieron sunitinib (riesgo pronóstico intermedio y pobre). Se destaca que se realizó un análisis de SG de los pacientes con riesgo pronóstico favorable, obteniéndose un resultado de HR= 0,93 (IC95%= 0,62 a 1,4). En cuanto a la SLP en pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre se obtuvo un HR= 0,74 (IC95%= 0,62 a 0,88). La mediana de SLP fue de 11,2 meses (IC95%= 8,4 a 16,1) en la rama nivolumab más ipilimumab vs 8,3 (IC95%= 7,0 a 10,8) en la rama sunitinib. La probabilidad de SLP a los 4 años fue de 32,7% para nivolumab más ipilimumab y de 12,3% para sunitinib.

Se destaca que, al analizar los pacientes con riesgo pronóstico favorable, la SLP favoreció al tratamiento con sunitinib (HR= 1,84; IC95%= 1,29 a 2,62) con una probabilidad de SLP de 25,4% para los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab y de 31,6% para los que recibieron sunitinib. La TRO en los pacientes de riesgo pronóstico intermedio y pobre fue de 41,9% (IC95%= 37,1 a 46,7) en aquellos que recibieron nivolumab más ipilimumab y de 26,8% para los que recibieron sunitinib. Para los pacientes con riesgo pronóstico favorable la TRO fue menor con nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib (29,6% vs 51,6%).



En la publicación de Motzer 2022<sup>11</sup> se reportan los resultados coprimarios luego de un seguimiento mínimo de 5 años y se realiza un análisis de sobrevida condicional<sup>1</sup> de los pacientes del estudio CheckMate 214. La mediana de seguimiento fue de 67,7 meses. El 6% (34/547) de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab y 2% (9/535) de los pacientes tratados con sunitinib continuaban en tratamiento. En los pacientes de riesgo pronóstico intermedio y pobre la mediana de sobrevida fue de 47,0 meses en los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab y de 26,6 meses en aquellos que recibieron sunitinib (HR= 0,68; IC95%= 0,58 a 0,81]). La probabilidad de sobrevida fue de 43% vs. 31% respectivamente. Cuando se analizó la SG en los pacientes con riesgo pronóstico favorable el HR fue de 0,94 (IC95%= 0,64 a 1,37). La SLP en el grupo de riesgo pronóstico intermedio y pobre el HR= 0,73 (IC95%= 0,61 a 0,87). En los pacientes con riesgo pronóstico favorable se obtuvo un HR= 1,60 (IC95%= 1,13 a 2,26), donde el uso de sunitinib mostró ser más beneficioso. La TRO en pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre fue de 42% en la rama nivolumab más ipilimumab y de 27% en la rama sunitinib. En aquellos pacientes con riesgo pronóstico favorable, la TRO fue menor en la rama nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib (30% vs. 52%).

### Calidad de vida

Se utilizaron los instrumentos de “resultados informados por el paciente” donde se evaluaron los síntomas vinculados a la enfermedad en base a la escala FKSI-19, la calidad de vida relacionada a la salud usando el instrumento FACT-G y la evaluación de los cambios globales del estado de salud mediante la herramienta EQ-5D-3L.

Los datos obtenidos en cuanto a los resultados informados por el paciente son presentados en la publicación de Cella 2019<sup>12</sup>. Se observó un beneficio en lo reportado por los pacientes en aquellos que recibieron nivolumab más ipilimumab. La media de cambio para FKSI-19 del puntaje total fue de 4,00 (IC95%= 1,91 a 6,09) para la rama nivolumab más ipilimumab vs. -3,14 (IC95%= -6,03 a -0,25) para la rama sunitinib. Para el FACT-G la media de cambio del puntaje total fue de 4,77 (IC95%= 1,73 a 7,8) para la rama nivolumab más ipilimumab vs. -4,32 (IC95%= -8,54 a -0,11) para la rama sunitinib. Se observaron diferencias significativas para cuatro de cinco dominios del FKSI-19 (síntomas relacionados con la enfermedad, síntomas físicos relacionados con la enfermedad, efectos adversos relacionados al tratamiento bienestar funcional) y para el FACT-G a nivel de los dominios de bienestar físico y funcional. Sin embargo, no se observaron beneficios a nivel de la escala EQ-5D-3L con una media de cambio de 10,7 (IC95%= 4,35 a 15,80) para la rama nivolumab más ipilimumab y 6,40 (IC95%= -1,36 a 14,16) para la rama sunitinib (p=0,45). Comparado con sunitinib, la combinación de nivolumab más ipilimumab redujo el riesgo de deterioro en el puntaje total de la escala

---

<sup>1</sup> Se define la sobrevida condicional como la probabilidad de que un paciente que ha sobrevivido durante un período determinado viva en otro intervalo de tiempo fijo. Éstas estimaciones no se contemplan en este informe.



FKSI-19 con un HR= 0,75 (IC95%= 0,46 a 0,63), puntaje total de FACT-G con un HR= 0,63 (IC95%= 0,52 a 0,75) y puntaje EQ-5D-3L con HR= 0,75 (IC95%= 0,63 a 0,89). La publicación indica que las diferencias encontradas entre los pacientes de la rama nivolumab más ipilimumab comparada con la de sunitinib son consideradas también como clínicamente significativas.

### **Seguridad**

La mediana de duración del tratamiento en todos los pacientes que recibieron las drogas en investigación fue de 7,9 meses (IC95%= 6,5 a 8,4) para la rama nivolumab más ipilimumab y 7,8 meses (IC95%= 6,4 a 8,5) para la rama sunitinib. Un total de 79% de los pacientes recibieron las cuatro dosis de ipilimumab con nivolumab. Entre los 547 pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab, el retraso en la administración de nivolumab ocurrió en 319 pacientes (58%), y el retraso con el ipilimumab ocurrió en 148 pacientes (27%). Entre los 535 pacientes tratados con sunitinib, el retraso en la dosis ocurrió en 315 pacientes (59%) y la reducción de la dosis ocurrió en 283 pacientes (53%).

Los eventos adversos de cualquier grado vinculados a la medicación ocurrieron en 509 pacientes de 547 (93%) que fueron tratados con nivolumab más ipilimumab y en 521 pacientes de 535 (97%) que fueron tratados con sunitinib.

Eventos adversos de grado 3-4 ocurrieron en 250 pacientes (46%) y 335 pacientes (63%) en la rama nivolumab más ipilimumab y rama sunitinib respectivamente. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento ocurrieron en 118 de 547 pacientes (22%) en la rama nivolumab más ipilimumab y en 63 de 535 pacientes (12%) en la rama sunitinib. Ocurrieron 8 muertes en el grupo nivolumab más ipilimumab, y 4 en el grupo sunitinib relacionadas a la medicación. De los 436 pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab que tuvieron un evento adverso seleccionado (inmunomediado) relacionado con el tratamiento (incluyendo las categorías piel, endócrino, gastrointestinal, pulmonar, hepática y renal), 152 (35%) recibieron altas dosis de corticoesteroides ( $\geq 40$  mg de prednisona por día o su equivalente). En los seguimientos publicados con hasta 5 años de seguimiento no se informa que los eventos adversos se presenten de manera diferente a lo ya informado inicialmente. Tampoco se registraron nuevas muertes relacionadas con la medicación.

### **Terapias subsecuentes**

De los pacientes aleatorizados, 217 de 550 (39%) de la rama nivolumab más ipilimumab y 295 de 546 (54%) de la rama sunitinib recibieron subsiguientes terapias sistémicas. El más común de las terapias sucesivas fue sunitinib (20%) y pazopanib (13%) en el grupo nivolumab más ipilimumab. En el grupo sunitinib fue nivolumab (27%) y axitinib (19%).



## 5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

Nivolumab se encuentra registrado en Uruguay en el Departamento de Medicamentos del MSP, por lo que se encuentra autorizado para su comercialización. Se encuentra registrado con el nombre comercial de Opdivo®. El ipilimumab también cuenta con registro en nuestro país con el nombre comercial de Yervoy®<sup>2</sup>

Ni el nivolumab ni el ipilimumab se encuentran incluidos en el FTM de Uruguay. En Uruguay el FNR financia según normativa propia medicamentos de alto precio para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado o metastásico. Los fármacos actualmente considerados en la normativa son: pazopanib, sunitinib y sorafenib<sup>13</sup>.

## 5.2 OTRAS AGENCIAS DE ETS

Entre las agencias internacionales consultadas, nivolumab más ipilimumab ha sido recomendado para el tratamiento de adultos en 1ª línea del cáncer de riñón metastásico por la agencia del Reino Unido NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)<sup>14</sup> y la canadiense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)<sup>15</sup>.

## 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio CheckMate 214 es el único ensayo clínico fase III que provee resultados del uso de nivolumab más ipilimumab en 1ª línea en pacientes con cáncer renal metastásico. De los tres outcomes coprimarios planteados en el estudio, se logró demostrar un beneficio favorable para el nivolumab más ipilimumab en cuanto a sobrevida global y tasa de respuesta objetiva. Se observó que entre aquellos pacientes con riesgo intermedio o pobre, el riesgo de muerte fue 37% inferior con nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib, y la tasa de respuesta objetiva fue superior en los que recibieron nivolumab más ipilimumab en comparación a los que recibieron sunitinib (42% vs. 27%). Los pacientes que tuvieron una respuesta completa fueron de 9% en el grupo nivolumab más ipilimumab en comparación a un 1% del grupo sunitinib. En cuanto a la sobrevida global se observó un claro beneficio en los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab. A los 18 meses, la tasa de sobrevida fue de 78% con nivolumab más ipilimumab comparado con 68% con sunitinib. Tanto para la tasa de respuesta objetiva como para la sobrevida global la diferencia entre ambas ramas fue estadísticamente significativa. En cuanto a la sobrevida libre de progresión, fue superior en el grupo intervención, pero la diferencia con el grupo comparador no fue estadísticamente significativa. Respecto al beneficio observado en la sobrevida global, no se detectó que los niveles de expresión de PD-L1 fuera predictivo de la respuesta.

---

<sup>2</sup> Información brindada por el laboratorio responsable en Uruguay



Las herramientas que evalúan la calidad de vida de los pacientes participantes del estudio permitieron demostrar que el uso de nivolumab más ipilimumab fue más beneficioso que el uso de sunitinib, y la diferencia observada fue clínicamente relevante.

Los seguimientos realizados a los pacientes permiten demostrar el mantenimiento del beneficio en cuanto a supervivencia global de los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab comparado con sunitinib en los que tienen riesgo pronóstico intermedio o pobre, así como en la tasa de respuesta objetiva. El hecho de haber realizado un seguimiento de 5 años permite evidenciar el beneficio del uso en 1ª línea de la combinación a pesar de que los pacientes luego recibieron terapias subsecuentes diferentes. El beneficio en cuanto a SG, SLP y TRO fue observado en pacientes con riesgo pronóstico intermedio y pobre, no en aquellos que poseían un riesgo favorable. En esto últimos el uso de sunitinib fue más beneficioso.

En cuanto a la seguridad, el uso de la combinación nivolumab más ipilimumab fue bien tolerada y tiene un perfil de seguridad adecuado. Sí se observaron eventos adversos que son típicos de la inmunoterapia, pero que la gran mayoría pueden ser manejados por los médicos tratantes.

En suma, el uso de la combinación de nivolumab más ipilimumab es beneficiosa en adultos con cáncer renal metastásico no tratado previamente y que además posean un riesgo pronóstico intermedio o pobre.



## REFERENCIAS

1. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional del Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Mayo 2022.
2. CADTH. Pan-canadian oncology drug review. Final clinical guidance report. Nivolumab (Opdivo) plus ipilimumab (Yervoy) for advanced renal cell carcinoma. 1° de noviembre de 2018.
3. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):293-300. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71222-7
4. Atkins, M. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma. En: Richie J, Shah SM. Editors: UpToDate. Waltham, MA. Enero 21, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma>
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_NIVOLUMAB\\_IPILIMUMAB.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_NIVOLUMAB_IPILIMUMAB.pdf)
6. Food and Drug Administration (FDA). FDA approved drugs. Highlights of prescribing information, OPDIVO. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125554s119lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125554s119lbl.pdf)
7. Food and Drug Administration (FDA). FDA approved drugs. Highlights of prescribing information, YERVOY. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125377s129lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125377s129lbl.pdf)
8. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29562145; PMCID: PMC5972549.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-



- month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2020 Jul;8(2):e000891. doi: 10.1136/jitc-2020-000891. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2021 May;9(5): PMID: 32661118; PMCID: PMC7359377.
10. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079. PMID: 33246931; PMCID: PMC7703447.
  11. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022 Jun 1;128(11):2085-2097. doi: 10.1002/cncr.34180. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35383908; PMCID: PMC9543316.
  12. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S 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 Feb;20(2):297-310. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2. Epub 2019 Jan 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e293. PMID: 30658932; PMCID: PMC6701190.
  13. Fondo Nacional de Recursos (2018). "Tratamiento Sistémico del Cáncer de Riñón con Pazopanib, Sunitinib y Sorafenib. Normativa de cobertura". Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas.
  14. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. Publicado el 22 de marzo de 2022.
  15. CADTH. Pan-canadian oncolgy drug review (p-CODR). Final Clinical Guidance Report. Nivolumab (Opdivo) plus ipilimumab (Yervoy) for advanced renal cell carcinoma. Noviembre de 2018.