

PEMBROLIZUMAB adyuvante en cáncer renal

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de elaboración: octubre 2022

Revisado en reunión GHEMA: febrero 2023

Revisión final SAS: diciembre 2023

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	4
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	4
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	7
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	10
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	11
4.1 Mecanismo de acción.....	11
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	11
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	11
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	11
4.5 Farmacocinética.....	12
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	12
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	12
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	12
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	14
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	22
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	22
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	25
C. Relevancia clínica de los resultados.....	26
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica	26
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	27
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	27
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	27
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	27
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	27
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	28
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	28
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	28
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	28
5.4.1 Guías de Práctica clínica	28
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	29
5.4.3 Opiniones de expertos	30
5.4.4 Otras fuentes.....	31
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	31
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	31
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	31

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	34
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	34
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	34
7. AREA ECONÓMICA.....	36
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	36
7.2 Evaluaciones económicas publicadas.....	36
7.3 Evaluación económica de elaboración propia.....	39
7.3.4. Análisis de sensibilidad.....	40
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	42
8.1 Descripción de la conveniencia.....	42
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	42
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	43
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	43
9.2 Decisión.....	44
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	44
9.4 Plan de seguimiento.....	45
10. BIBLIOGRAFÍA.....	46
11. ANEXOS.....	50
APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.....	50

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
 AEOSI: Eventos Adversos de Especial Interés
 ALT: Alanina aminotransferasa
 AST: Aspartato aminotransferasa
 AVAC: Años de vida ajustados por calidad
 AVG: Años de vida ganados
 BIRC: Comité Central Independiente Cegado
 CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
 CCR: Carcinoma de células renales
 CCRcc: Carcinoma de células renales de células claras
 CCRncc: Carcinoma de células renales no células claras
 CEI: Coste Eficacia Incremental
 CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*
 Cmin: Concentración mínima
 CPNM: Carcinoma de pulmón no microcítico
 CRD: *Center for Drug Evaluation and Research*
 DGCCSSNSYF: Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia
 EAs: Eventos Adversos
 EAU: *European Association of Urology*
 ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*
 EMA: *European Medicines Agency*
 EPAR: *European Public Assessment Report*
 ESMO: *European Society for Medical Oncology*
 FDA: *Food and Drugs Administration*
 GHEMA: Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía
 HAS: *Haute Autorité de Santé*
 HR: Hazard ratio
 ICE: Instituto Nacional de Estadística
 ICER: Incremental Cost-effectiveness Ratio
 ICIs: Inhibidores de los puntos de control
 IH: Insuficiencia hepática
 IMDC: *International Metastatic Database Consortium*
 IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico
 IR: Insuficiencia renal
 ITKs: Inhibidores de la tirosina quinasa
 ITT: Análisis por intención de tratar

MIV: Mezclas Intravenosas
MSKCC: *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*
NA: No alcanzada
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*
NE: No estimable
NED: Sin evidencia de enfermedad
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
PD-1: Receptor de la muerte celular programada-1
PD-L1: Ligando del receptor de la muerte celular programada-1
PD-L2: Ligando del receptor de la muerte celular programada-2
PRO: *Patient-Reported Outcomes*
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SG: Supervivencia global
SLE: Supervivencia libre de enfermedad
SLR: Supervivencia libre de recurrencia
SMC: *Scottish Medicines Consortium*
SNS: Sistema Nacional de Salud
SSIGN: *Stage, Size Grade and Necrosis Score*
TNM: Tumour, Node, Metastasis
UCLA: University of California Los Angeles
UISS: *UCLA Integrated Staging System*

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA) y por el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Citar este informe como: Sánchez-Matamoros Piazza MV, Gavira Moreno R. Pembrolizumab adyuvante en cáncer renal. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (diciembre 2023).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pembrolizumab.

Indicación clínica: Adyuvancia en cáncer renal tras nefrectomía en pacientes con tumores con alto riesgo de recurrencia.

Autores / Revisores: Sánchez-Matamoros Piazza, María del Valle; Gavira Moreno, Rocío.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco con una indicación novedosa cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Pembrolizumab

Nombre comercial: Keytruda®

Laboratorio titular: MERCK SHARP AND DOHME B.V.

Grupo terapéutico. Denominación: otros antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01FF02

Vía de administración: Intravenosa.

Tipo de dispensación: Hospitalaria.

Información de registro: Procedimiento centralizado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (1)
Keytruda ® 25mg/ml vial 4 mL (100 mg)	1	712570	3.566 €

(1) Indicar el precio notificado

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición(1)	<p>Dentro de las neoplasias renales primarias, el tumor más frecuente es el carcinoma de células renales (CCR), con origen en la corteza renal, y que es responsable del 80-85 % de todos los casos. Otros tumores como los epiteliales del parénquima, los oncocitomas, los tumores de los conductos colectores y los sarcomas renales son menos frecuentes.</p> <p>El CCR es una enfermedad heterogénea que abarca varias entidades diferentes desde el punto de vista histológico, molecular y clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células claras es el tipo más común (75 %) - Carcinoma papilar (10 a 15 %). - Carcinoma cromóforo (5 %). - Carcinoma oncocítico (< 5 %). - Translocación Xp11 (< 1 %). - Carcinomas de conductos colectores (< 1 %). - Sin clasificar (5%). <p>Las características sarcomatoides están presentes en < 10 % de los tumores de CCR, y se observan principalmente en pacientes con áreas predominantes de células claras.</p>
Principales manifestaciones clínicas (1,2)	<p>Más del 50 % de los CCR se detectan de forma incidental. Para los pacientes que no se diagnostican de manera incidental, los síntomas y signos generalmente están relacionados con la invasión de estructuras adyacentes o metástasis a distancia.</p> <p>La tríada clásica de CCR: dolor en el flanco, hematuria y masa renal abdominal palpable, ocurre como máximo en el 9% de los pacientes y sugiere una enfermedad localmente avanzada.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● La hematuria, presente en casi el 40 % de los pacientes. Se observa sólo con invasión tumoral del sistema colector. Cuando es grave, el sangrado puede causar coágulos y malestar "cólico". La formación de coágulos no ocurre con el sangrado glomerular; por lo tanto, la presencia de coágulos es un hallazgo significativo en pacientes con hematuria inexplicable. ● Una masa abdominal o en el flanco que se palpa más frecuentemente en el adulto delgado y, se asocia con tumores del polo inferior. La masa es generalmente firme, homogénea, no dolorosa y se mueve con la respiración. ● Los varicoceles escrotales se observan hasta en el 11 % de los hombres con CCR.

	<ul style="list-style-type: none"> • La afectación de la vena cava inferior puede presentar diversas manifestaciones clínicas: edema de las extremidades inferiores, ascitis, disfunción hepática y embolia pulmonar. • Otros signos/síntomas pueden deberse a un tumor metastásico, los sitios más comunes de afectación: los pulmones, los ganglios linfáticos, los huesos, el hígado y el cerebro. 																																																
<p>Incidencia y prevalencia(3–7)</p>	<p>El CCR es responsable de un 2-3 % de todos los tumores malignos en el adulto. El cáncer de riñón representa el 5 % y el 3 % de todas las neoplasias malignas en adultos, en hombres y mujeres, respectivamente, siendo el séptimo cáncer más común en hombres y el décimo en mujeres.</p> <p>Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y, más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana.</p> <p>La mayoría de los casos se diagnostican entre la 4ª y la 6ª década de la vida (a partir de los 50 años), pero se puede presentar a cualquier edad.</p> <p>Según GLOBOCAN, se diagnosticaron 431.288 nuevos casos de CCR en 2020, con una prevalencia a 5 años de 1.207.547. Se produjeron un total de 179.368 muertes en todo el mundo.</p> <p>Según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se estimaba una aparición de nuevos casos de CCR en España para el año 2022 de 8.078 (5.572 varones / 2.506 mujeres).</p>																																																
<p>Evolución / Pronóstico</p>	<p>En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 25 % de los pacientes presenta metástasis a distancia o enfermedad locoregional avanzada (2).</p> <p>La evolución del CCR es muy variable. Se han desarrollado modelos de evaluación riesgos para medir el riesgo de los pacientes. La extensión de la enfermedad, la histología, el grado nuclear y los factores clínicos tienen valor pronóstico en el CCR y pueden usarse en la enfermedad localizada o metastásica (6).</p> <p>- En la enfermedad localizada se pueden utilizar dos sistemas para evaluar el riesgo de progresión: la puntuación SSIGN (<i>Stage, Size Grade and Necrosis Score</i>) y el Sistema UISS [<i>University of California Los Angeles (UCLA) Integrated Staging System</i>]. Este último proporciona predicciones de pronóstico para la enfermedad tanto localizada, como metastásica (Figuras 1 y 2).</p> <div data-bbox="427 1240 987 2007" style="background-color: #f0f0f0; padding: 10px; border: 1px solid #ccc;"> <p>Table 3. SSIGN score for localised RCC [19]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Feature</th> <th style="text-align: left;"></th> <th style="text-align: right;">Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Pathological T category of primary tumour (as per 2002 TNM staging)</td> <td>pT1a</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>pT1b</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>pT2</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>pT3a-pT3c</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td>pT4</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Regional lymph node status (as per 2002 TNM staging)</td> <td>pNx or pN0</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>pN1 or pN2</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tumour size</td> <td><10 cm</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>10 cm or more</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Nuclear grade</td> <td>1 or 2</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Histological tumour necrosis</td> <td>No</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>Scores</td> <td>Group</td> <td>5-year metastasis-free survival rate (%)</td> </tr> <tr> <td>0–2</td> <td>Low risk</td> <td style="text-align: right;">97.1</td> </tr> <tr> <td>3–5</td> <td>Intermediate risk</td> <td style="text-align: right;">73.8</td> </tr> <tr> <td>6 or more</td> <td>High risk</td> <td style="text-align: right;">31.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>RCC, renal cell carcinoma; SSIGN, size, stage, grade and necrosis; TNM, tumour, node, metastasis. Adapted from [19], with permission from John Wiley & Sons, Inc.</p> </div> <p>Figura 1. Índice pronóstico SSIGN (6)</p>	Feature		Score	Pathological T category of primary tumour (as per 2002 TNM staging)	pT1a	0	pT1b	2	pT2	3	pT3a-pT3c	4	pT4	4	Regional lymph node status (as per 2002 TNM staging)	pNx or pN0	0	pN1 or pN2	2	Tumour size	<10 cm	0	10 cm or more	1	Nuclear grade	1 or 2	0	3	1	4	3	Histological tumour necrosis	No	0	Yes	1	Scores	Group	5-year metastasis-free survival rate (%)	0–2	Low risk	97.1	3–5	Intermediate risk	73.8	6 or more	High risk	31.2
Feature		Score																																															
Pathological T category of primary tumour (as per 2002 TNM staging)	pT1a	0																																															
	pT1b	2																																															
	pT2	3																																															
	pT3a-pT3c	4																																															
	pT4	4																																															
Regional lymph node status (as per 2002 TNM staging)	pNx or pN0	0																																															
	pN1 or pN2	2																																															
Tumour size	<10 cm	0																																															
	10 cm or more	1																																															
Nuclear grade	1 or 2	0																																															
	3	1																																															
	4	3																																															
Histological tumour necrosis	No	0																																															
	Yes	1																																															
Scores	Group	5-year metastasis-free survival rate (%)																																															
0–2	Low risk	97.1																																															
3–5	Intermediate risk	73.8																																															
6 or more	High risk	31.2																																															

Table 4. UISS risk groups and 5-year disease-specific survival [20]

Patient group		Prognostic group			5-year disease-specific survival (%)
		T stage	Fuhrman grade	ECOG status	
Localised disease (N0, M0)	Low risk	1	1-2	0	91.1
	Intermediate risk	1	1-2	1 or more	80.4
		1	3-4	Any	
		2	Any	Any	
		3	1	Any	
	3	2-4	Any		
High	3	2-4	1 or more	54.7	
4	Any	Any			
Metastatic disease	Low risk	N ₁ M ₀	Any	Any	32
	Intermediate risk	N ₂ M ₀ /M ₁	1-2	0	19.5
		N ₂ M ₀ /M ₁	1-2	1 or more	
		3	0, 1 or more		
		4	0		
	High	N ₂ M ₀ /M ₁	4	1 or more	0

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; UISS, University of California Los Angeles Integrated Staging System.
 Reprinted from [20] with permission. © 2004 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Figura 2. Índice pronóstico UISS (6)

- En la enfermedad metastásica se usa el modelo pronóstico *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)*. Posteriormente, se introdujo una modificación con la puntuación del *IMDC (International Metastatic Database Consortium)* (Figura 3) (6,8).

	IMDC Criteria	MSKCC
Performance status	ECOG >1; KPS <80	NA
Time from diagnosis to systemic treatment	<1 year	<1 year
Hemoglobin level	<Lower limit of normal	<Lower
Corrected serum calcium	>Upper limit of normal	>10 mg
Neutrophil count	>Upper limit of normal	NA
Platelet count	>Upper limit of normal	NA
Lactate dehydrogenase	NA	>1.5x
Interpretation		
Good risk	No risk factors present	No risk
Intermediate risk	1-2 Risk factors present	1-2 Risk

Figura 3. Índice pronóstico IMDC y MSKCC (8)

Con el modelo IMDC se hizo un valor predictivo de la mediana de supervivencia global en el CCR según riesgo (Figura 4):

Table 5. Median OS estimates in first- and second-line RCC according to IMDC risk groups

Number of risk factors	Risk category	Median OS (months)	
		First line [24]	Second line [23]
0	Favourable	43.2	35.3
1-2	Intermediate	22.5	16.6
3-6	Unfavourable	7.8	5.4

IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; OS, overall survival; RCC, renal cell carcinoma.

Figura 4. Cálculo de la SG con el modelo IMDC (6)

Grados de El CCR se estadia según es sistema de clasificación TNM (Figura 5):

gravedad / Estadíaaje	<p>Table 2. UICC TNM 8 staging of RCC [18]</p> <p>T—primary tumour TX Primary tumour cannot be assessed T0 No evidence of primary tumour T1 Tumour 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney T1a Tumour 4 cm or less T1b Tumour more than 4 cm but not more than 7 cm T2 Tumour more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney T2a Tumour more than 7 cm but not more than 10 cm T2b Tumour more than 10 cm, limited to the kidney T3 Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia T3a Tumour extends into the renal vein or its segmental branches, or tumour invades the pelvicalyceal system or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic) fat but not beyond Gerota fascia T3b Tumour extends into vena cava below diaphragm T3c Tumour extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava T4 Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)</p> <p>N—regional lymph nodes NX Regional lymph nodes cannot be assessed N0 No regional lymph node metastasis N1 Metastasis in regional lymph node(s)</p> <p>M—distant metastasis M0 No distant metastasis M1 Distant metastasis</p> <p>pTNM pathological classification^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stage I</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stage III</td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T1, T2, T3</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IV</td> <td>T4</td> <td>Any N</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Any T</td> <td>Any N</td> <td>M1</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aThe pT and pN categories correspond to the T and N categories. pTNM, pathological tumour, node, metastasis; RCC, renal cell carcinoma; TNM, tumour, node, metastasis; UICC, Union for International Cancer Control. Reprinted from [18] with permission from John Wiley & Sons, Inc.</p>	Stage	T	N	M	Stage I	T1	N0	M0	Stage II	T2	N0	M0	Stage III	T3	N0	M0		T1, T2, T3	N1	M0	Stage IV	T4	Any N	M0		Any T	Any N	M1
Stage	T	N	M																										
Stage I	T1	N0	M0																										
Stage II	T2	N0	M0																										
Stage III	T3	N0	M0																										
	T1, T2, T3	N1	M0																										
Stage IV	T4	Any N	M0																										
	Any T	Any N	M1																										
Carga de la enfermedad	Aproximadamente, el 20 % de los pacientes con CCR se diagnostica inicialmente como enfermedad metastásica y más del 30% de los pacientes con CCR localizado desarrollará metástasis a distancia tras la resección completa del tumor primario.																												

Figura 5. Clasificación TNM del CCR (6)

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

✓ Enfermedad localizada

Cirugía:

La cirugía es curativa en la mayoría de los pacientes con CCR que no tienen metástasis. Por lo tanto, la cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad en estadios I, II y III. La elección del procedimiento quirúrgico depende de la extensión de la enfermedad, así como de factores específicos del paciente como la edad o las comorbilidades. Los pacientes de edad avanzada y aquellos con comorbilidad significativa pueden no ser candidatos para la resección quirúrgica, en este caso el tratamiento indicado sería una vigilancia activa.

Sin embargo, el carcinoma de células renales localizado, incluso si se trata radicalmente con cirugía, tiene una elevada tasa de recurrencia (aproximadamente del 30 %) a enfermedad metastásica, lo que le confiere un mal pronóstico. Se han elaborado algoritmos para predecir el riesgo de recurrencia y metástasis en este tipo de pacientes. Algunos de los más utilizados son los siguientes:

-Sistema Integrado de Estadificación de UCLA (UISS): Estratifica a los pacientes con CCR en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto según el estadio del tumor primario, el grado y el estado funcional, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Este sistema parece predecir de manera fiable la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

-Modelo de Leibovich de la Clínica Mayo: En el modelo de Leibovich se asoció el desarrollo de metástasis con el estadio del tumor, el estado de los ganglios linfáticos regionales, el tamaño del tumor, el grado nuclear y la necrosis tumoral histológica. Se estratifica a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo que predice de forma fiable la supervivencia libre de metástasis.

Actualmente no hay consenso para la utilización de forma preferente de un algoritmo pronóstico.

La supervivencia estimada a los 5 años de los pacientes con CCR localizado de riesgo bajo, intermedio y alto es de, aproximadamente, el 92 %, 67 % y 44 %, respectivamente. La mayoría de los pacientes de riesgo intermedio-alto o alto experimentarán una recurrencia en los 2-3 años post cirugía; estos pacientes tienen una mayor incidencia de metástasis en el momento de la recurrencia de la enfermedad.

Terapia adyuvante:

Se han realizado diferentes ensayos clínicos en el contexto adyuvante con el objetivo de disminuir las tasas de recurrencia/metástasis postcirugía, estos han incluido tanto fármacos dirigidos como inmunoterapia.

1) INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (ITKs)

Basándose en los resultados favorables obtenidos con los ITKs en el CCR metastásico, se han realizado ensayos en el contexto adyuvante con sunitinib y/o sorafenib [ASSURE (9,10), S-TRAC (11,12), SORCE (13)], pazopanib [PROTECT (14,15)] o axitinib [ATLAS (16)], no habiendo logrado demostrar un beneficio en la tasa de recurrencia o en la SG en el contexto adyuvante, añadiendo además toxicidad a los pacientes tratados.

- **Ensayo ASSURE**, fase III: 1.943 pacientes con CCR de riesgo intermedio, alto o muy alto completamente resecaado fueron asignados aleatoriamente para recibir sunitinib, sorafenib o placebo durante un máximo de un año. Con una mediana de seguimiento de 5,8 años, la mediana de SLE de sunitinib vs placebo fue de 5,8 y 6,6 años, respectivamente (HR: 1,02; IC 97,5 %: 0,85-1,23) y la mediana de SLE de sorafenib vs placebo de 6,1 y 6,6 años, respectivamente (HR: 0,97; IC 97,5 %: 0,80-1,17). En cuanto a la SG a los 5 años, se registraron eventos en 156 pacientes con sunitinib (SG: 77,9%; IC 97,5 %: 74,1–81,9), 138 con sorafenib (SG: 80,5 %; IC 97,5 %: 76,8–84,2) y 141 pacientes con placebo (SG: 80,3 %; IC 97,5 %: 76,7–84,0). La incidencia de eventos adversos (EAs) grado ≥ 3 con sunitinib, sorafenib y placebo fueron respectivamente: hipertensión (17%, 16%, 4 %), eritrodisestesia palmoplantar (15%, 33%, 1%), erupción cutánea (2%, 15%, < 1%) y fatiga (18%, 7%, 3%). En una actualización del estudio, la SLE a los 5 años fue del 47,7 %, 49,9 % y 50,0 % para los pacientes de alto riesgo (pT3, pT4 o ganglios positivos), tratados con sunitinib, sorafenib o placebo, respectivamente (HR: 0,94; IC97,5%: 0,74-1,19, estratificado log-rank p=0,54 sunitinib vs placebo y HR: 0,94; IC97,5%: 0,71-1,11, estratificado log-rank p=0,30 sorafenib vs placebo).

- **Ensayo S-TRAC**, fase III: 615 pacientes con CCR de células claras de alto riesgo fueron asignados aleatoriamente a sunitinib o placebo. Con una mediana de seguimiento de 5,4 años, la mediana SLE, evaluada por un Comité Central Independiente Cegado (BIRC), de sunitinib vs placebo fue de 6,8 y 5,6 años, respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa (HR: 0,76; IC 95 %: 0,59-0,95). Sin embargo, cuando esta variable fue evaluada por los investigadores del estudio no observaron estas diferencias (HR: 0,81; IC 95 %: 0,64-1,02). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos, aunque no se observaron diferencias (HR: 1,01; IC 95 %: 0,72-1,44). Después de un seguimiento adicional de 10 meses, se realizó el análisis final de la SG. Un 21,7% y un 24% de los pacientes tratados con sunitinib o placebo, respectivamente fallecieron durante el seguimiento, no alcanzándose la mediana de SG (HR: 0,92; IC 95 %: 0,66–1,28; p= 0,6).

Se observaron EAs de grado ≥ 3 en un 63,4% y un 21,7% de los pacientes tratados con sunitinib o placebo, respectivamente. Los EAs más frecuentes grado ≥ 3 con sunitinib fueron eritrodisestesia palmoplantar (16%) e hipertensión (7,8%).

- **Ensayo SORCE**, fase III: se aleatorizaron 1.711 pacientes con CCR completamente reseca de riesgo intermedio o alto para recibir sorafenib durante 1 o 3 años o placebo. La dosis inicial de sorafenib fue de 400 mg/12h, pero luego se modificó a 400 mg/24h debido a que la tasa de interrupciones fue mayor de la esperada. Con una mediana de seguimiento de 6,5 años, no se observaron diferencias en SLE respecto a placebo (HR: 1,01; IC 95%: 0,82–1,23; p = 0,95 para sorafenib durante 3 años vs placebo y HR 0,94; IC 95%: 0,77–1,14; p=0,51 para sorafenib durante 1 año vs placebo). Las tasas de SG a los diez años fueron del 70 %, 69 % y 69 % para el tratamiento con sorafenib 3 años, sorafenib 1 año y placebo, respectivamente (HR: 1,06; IC 95%: 0,82–1,38; p = 0,64 sorafenib 3 años vs placebo, y HR: 0,92, IC95%: 0,71–1,20, p=0,54 sorafenib 1 año vs placebo).

EAs de grado ≥ 3 se observaron en el 63,9%, el 58,6% y el 29,2% de los pacientes tratados con sorafenib durante 3 años, sorafenib durante 1 año y placebo, respectivamente. Los más frecuentes fueron la hipertensión (24 %, 26 % y 20 %, respectivamente) y la eritrodisestesia palmoplantar (24 %, 24 % y 0 %, respectivamente).

- **Ensayo PROTECT**, fase III: se aleatorizaron 1.538 pacientes con CCR completamente reseca para recibir pazopanib 800 mg o placebo durante 1 año; posteriormente debido a la elevada tasa de interrupciones del tratamiento por toxicidad, la dosis de pazopanib se redujo a 600 mg diarios. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 30,4 meses para pazopanib y de 30,7 meses para placebo. Con la dosis de 600 mg de pazopanib no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en SLE respecto a placebo (HR 0,86; IC del 95%: 0,70-1,06; p = 0,16), esta diferencia si se observó en aquellos pacientes que recibieron una dosis de 800 mg (HR: 0,69; IC 95 %: 0,51–0,94; p=0,02).

En una actualización del estudio después de 1 año de seguimiento adicional, tampoco se observó una diferencia significativa en SLE para la dosis de pazopanib 600 mg (HR 0,94; IC 95%: 0,77–1,14; p=0,51). Las tasas de SLE a 3 años para pazopanib y placebo fueron del 67 % y el 64 % en el grupo de pazopanib 600 mg o placebo, respectivamente, y del 66 % y el 56 % en el grupo de pazopanib 800 mg o placebo, respectivamente. No se observaron diferencias en la SG ni en el grupo de 600 mg ni en el grupo de 800 mg vs placebo (HR: 0,79; IC 95%: 0,57-1,09; p = 0,16 para 600 mg y HR: 0,89; IC 95%: 0,54-1,46; p=0,65). Después de más de 75 meses de seguimiento, no se observaron diferencias en SG entre los pacientes tratados con pazopanib o placebo (HR: 1,0; IC 95 %: 0,80-1,26, p > 0,9).

Se observaron EAs de grado ≥ 3 en el 60% y en el 21% de los pacientes tratados con pazopanib o placebo, respectivamente. La hipertensión arterial (25% vs 7%) y el aumento de los valores de alanina aminotransferasa (ALT) (16% frente a <1%) fueron los EAs más frecuentes de grado ≥ 3 .

- **Ensayo ATLAS**, fase III: se aleatorizaron 724 pacientes con CCR localizado después de la nefrectomía para recibir axitinib (5mg/12h) o placebo durante 1-3 años. En este estudio, axitinib no logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la SLE respecto a placebo (HR: 0,87; IC 95 %: 0,66-1,15; p= 0,3211). Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis (HR: 1,02; IC 95 %: 0,60–1,75; p= 0,92).

Se observaron EAs de grado 3–4 relacionados con el tratamiento en el 49 % de los pacientes tratados con axitinib y en el 12 % de los pacientes tratados con placebo. El ensayo finalizó antes de tiempo debido a que no hubo mejoría en la SLE en el análisis intermedio preplanificado.

2) INHIBIDORES DE mTOR

- **Ensayo EVEREST** (17), fase III: se incluyeron 1.545 pacientes de riesgo intermedio-alto o muy alto, para recibir everolimus 10 mg o placebo durante 54 semanas. Con una mediana de seguimiento de 76 meses, no se observó una mejoría de la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en los pacientes tratados con everolimus (HR: 0,85; IC 95 %: 0,72 - 1,00; p1-sided= 0,025). Se observó una mejora de la SLR en pacientes de muy alto riesgo (HR: 0,79; IC 95 %: 0,65-0,97; p1-sided= 0,011). Con 290 eventos, la SG fue similar entre los dos grupos (HR: 0,90; IC 95 %: 0,71 -1,13; p1-sided= 0,178). La incidencia de EAs grado 3–4 fue mayor en los pacientes tratados con everolimus (46 vs 11 %). Los EA de grado 3-4 más frecuentes fueron mucositis (14% vs 0%, respectivamente) e hipertrigliceridemia (11% vs 2%, respectivamente).

3) INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNOLÓGICO

Los ICIs han mostrado resultados favorables en monoterapia o terapia combinada en pacientes con CCR metastásico. En el contexto adyuvante se han evaluado, además de pembrolizumab, diferentes ICIs: atezolizumab [IMmotion010 (18)], nivolumab [PROSPER (19)], nivolumab ± ipilimumab [CheckMate-914 (20)]. En ninguno de estos ensayos se ha mostrado un beneficio en SLE.

-Ensayo IMmotion010, fase III: se incluyeron 778 pacientes de riesgo intermedio o alto (incluidos M1 NED) para atezolizumab 1200 mg /21 días o placebo durante 16 ciclos o 1 año, lo que ocurriera primero. Con una mediana del tiempo de seguimiento de 44,7 meses, no se obtuvieron diferencias significativas en la SLE siendo de 57,2 meses para atezolizumab y de 49,5 meses para placebo (HR: 0,93; IC 95 %: 0,75–1,15; p = 0,50). La tasa de SLE estimada a los 3 años fue del 59,4 % y 59 % para atezolizumab y placebo, respectivamente. La tasa de SG estimada a 3 años fue del 90,3 % para atezolizumab y del 89,8 % para placebo, no observándose un beneficio en SG con el tratamiento con atezolizumab (HR: 0,97; IC 95 %: 0,67–1,4). La incidencia de EAs grado 3–4 fue del 14 y 5 % para los pacientes tratados con atezolizumab o placebo, respectivamente. Los EAs grado 3-4 más comunes fueron hipertensión (2 % para atezolizumab vs 4 % para placebo) e hiperglucemia (3 % para atezolizumab vs 2 % para placebo).

-Ensayo PROSPER, fase III: el objetivo de este ensayo era evaluar la eficacia del tratamiento perioperatorio con nivolumab (1 dosis 7-28 días antes de la nefrectomía y 9 dosis después de la nefrectomía) frente a la cirugía sola en pacientes con CCR. Se incluyeron 819 pacientes que recibieron nivolumab (480 mg cada 4 semanas) + cirugía o cirugía + observación. Con una mediana de seguimiento 16 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLR entre los grupos (HR: 0,97; IC 95 %: 0,74–1,28, p = 0,43). Los datos de SG eran inmaduros en el momento del análisis realizado. Se observaron EAs de grado 3–4 en el 15 % y el 4 % de los pacientes de los brazos de nivolumab y observación, respectivamente. Después del análisis intermedio, el ensayo se dio por finalizado por la ineficacia del tratamiento.

-Ensayo CheckMate-914, fase III: el objetivo de este ensayo era evaluar la eficacia de nivolumab más ipilimumab (Parte A) o nivolumab en monoterapia (Parte B) frente a placebo en pacientes con CCR predominantemente de células claras después de la nefrectomía. Se incluyeron 816 pacientes a los que se administraron 12 dosis de nivolumab (240 mg) cada 2 semanas y 4 dosis de ipilimumab (1 mg/kg) cada 6 semanas siendo la duración prevista del tratamiento de 24 semanas. Recientemente se han publicado los resultados de la Parte A; con una mediana de seguimiento de 37 meses, no hubo beneficio en la SLE evaluada por el BIRC (HR: 0,92; IC 95%: 0,71–1,19, p = 0,53). La tasa estimada de SLE a 2 años fue del 76 % para el grupo de nivolumab + ipilimumab y del 74 % para el grupo de placebo. Los datos de SG eran inmaduros en el momento del análisis. El 28 % de los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab y el 2 % de los pacientes del grupo placebo presentaron EAs de grado 3–4.

Actualmente está en periodo de reclutamiento el **ensayo RAMPART** (21), un ensayo de plataforma controlado aleatorizado, multicentro, multietapa, multibrazo. La población diana son los pacientes con CCR localmente avanzado que tienen un riesgo intermedio o alto de recaída. Los participantes se asignan aleatoriamente (3,2:2) al grupo A - monitorización activa (sin placebo) durante un año, al grupo B - durvalumab cada 4 semanas durante un año; o Grupo C: terapia combinada de durvalumab cada 4 semanas durante un año más dos dosis de tremelimumab en el día 1 de los dos primeros ciclos de cada 4 semanas. Las covariables primarias de este ensayo son la SLE y la SG.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No existe ninguna alternativa financiada, ni con indicación autorizada por la *European Medicines Agency* (EMA) en esta indicación en el momento de la realización de este informe.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (22).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y EMA:

-En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas (Fecha de aprobación 09/02/2022).

Food and Drugs Administration (FDA):

- Tratamiento adyuvante CCR en riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas (Fecha de aprobación (17/11/2021)).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- Posología:

La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (y hasta la duración máxima del tratamiento si se especifica para una indicación). Se han observado respuestas atípicas (por ej. un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

No se recomiendan reducciones de la dosis de pembrolizumab, se debe suspender temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas.

- Forma de preparación:

Extraer el volumen necesario hasta 4 ml (100 mg) de concentrado y transferirlo a una bolsa para administración intravenosa que contenga 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) o 50 mg/ml de glucosa (5%), para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1 a 10 mg/ml. Cada vial contiene un exceso de llenado de 0,25 ml (4,25 ml de contenido total por vial) para asegurar la recuperación de 4 ml de concentrado. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.

- Forma de administración:

Administrar la solución de perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, usando un filtro de 0,2 a 5 µm. No se debe administrar en forma de bolo intravenoso.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Pembrolizumab en niños menores de 18 años.

Mayores de 65 años: En general, no se han notificado diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal (IR): No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con IR leve o moderada. No se ha estudiado Pembrolizumab en pacientes con IR grave.

Insuficiencia hepática (IH): No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes IH leve. No se ha estudiado Pembrolizumab en pacientes con IH moderada o grave (22).

4.5 Farmacocinética.

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2.993 pacientes con melanoma metastásico o irresecable, CPNM o carcinoma que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, o 200 mg cada 3 semanas.

Se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.

El volumen de distribución en el estado estacionario es pequeño ($\sim 6,0$ l; CV: 20%).

No se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

Se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

La semivida terminal es de 22 días (32 %) en el estado estacionario.

Las concentraciones de pembrolizumab en el estado estacionario se alcanzaron a las 16 semanas de la administración repetida con un régimen de cada 3 semanas y la acumulación sistémica fue 2,1 veces mayor.

La mediana de las concentraciones mínimas en el estado estacionario (C_{min}) fue aproximadamente de 22 mcg/ml, a una dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas y de 29 mcg/ml, a una dosis de 200 mg cada 3 semanas (22).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA con fecha de 16 de diciembre de 2021 (23).

En fecha 29/01/2022 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando “Clinical Study categories”, filtro “therapy”, opción “Narrow” y palabras clave “pembrolizumab AND adjuvant AND renal AND cancer”. Se obtuvo como resultado un ensayo clínico fase III, el estudio KEYNOTE-564, el ensayo pivotal para la evaluación de pembrolizumab en adyuvancia tras nefrectomía en cáncer renal (24). Posteriormente se publicó una actualización de este estudio (25).

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 1. Variables empleadas en el ensayo clínico			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de enfermedad	Definida como tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia local documentada, a distancia (metástasis), neoplasia secundaria o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Evaluada por los investigadores.	Intermedia

Variable secundaria	Supervivencia global	Definida como tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria	Supervivencia libre de recurrencia	SLR1: tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia local documentada. SLR2: tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia local con afectación visceral o metástasis a distancia con afectación visceral, lo que ocurra primero. Evaluada por los investigadores.	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia libre de evento	Definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia local documentada o la aparición de metástasis a distancia entre los pacientes que según el BICR se consideraron sin enfermedad basal (M0/M1 NED); o progresión de la enfermedad entre los pacientes, que según el BICR se consideraron que tenían enfermedad basal (M1), o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	Intermedia
Variable secundaria	SLE según expresión de PD-L1 (positivo/negativo)	Definida como tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia local documentada, a distancia (metástasis) o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La expresión de PD-L1 se basa en la medida de CPS. Si $CPS \geq 1$, se considera PD-L1 positivo, si $CPS < 1$ se considera PD-L1 negativo.	Intermedia
Variable secundaria	SG según expresión de PD-L1 (positivo/negativo)	SG: Definida como tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria	Eventos adversos	Definida como el número de participantes que presentan eventos adversos. Los eventos adversos se clasifican de acuerdo con los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos	Final
Variable secundaria	Calidad de vida percibida por el paciente (PROs)	-Cambio en la media desde los valores basales de la escala EORTC QLQ-C30 -Cambio en la media desde los valores basales de la escala específica FKSIDRS. EORTC QLQ-C30: contiene 30 ítems y mide 5 escalas funcionales (física, rol, emocional, cognitiva, y social), 3 de síntomas (fatiga, náuseas/vómitos y dolor), 6 ítems de síntomas específicos (disnea, trastornos del sueño, pérdida de apetito, estreñimiento y diarrea) e impacto financiero percibido por la enfermedad, FSKI-19: consiste en cuestionario de 9 ítems que valora los síntomas de pacientes con cáncer en los últimos 7 días. Utiliza un score de puntuación con 5 categorías que van desde "nada en absoluto" a "mucho". La puntuación va desde 0 a 36 (puntuación mayor significa menos síntomas).	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 2. Estudio KEYNOTE-564: clinicaltrials.gov: NCT03142334

Referencias:

Choueiri TK et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021; 385:683-94 (24)

Powles T et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 1133-44 (25).

-Nº de pacientes: 994

-Diseño: ensayo en fase III, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo, e internacional.

Los pacientes fueron estratificados en función de la presencia o ausencia de metástasis (M0 vs M1 NED) y en los pacientes M0, en función del ECOG (0 vs 1) y la procedencia (EEUU vs no EEUU).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- Grupo activo: pembrolizumab a una dosis de 200 mg vía iv cada 3 semanas, un máximo de 17 ciclos (aproximadamente 1 año).
- Grupo control: solución salina vía iv cada 3 semanas.

Se permitió la interrupción o suspensión de pembrolizumab, pero no la modificación de dosis.

-Criterios de inclusión:

- Edad ≥ 18 años
- Confirmación histológica de CCR con componente células claras con o sin hallazgos sarcomatoides.
- Tener un CCR de riesgo intermedio-alto, riesgo alto o M1 sin evidencia de enfermedad (NED) según lo definido por la clasificación TNM y los grupos de riesgo de Fuhrman:
 - a) CCR de riesgo intermedio-alto
 - pT2, grado 4 o sarcomatoide, N0, M0
 - pT3, cualquier grado N0, M0
 - b) CCR de riesgo alto
 - pT4, cualquier grado N0, M0
 - pT cualquier estadio, cualquier grado N+, M0
 - c) CCR M1 NED
 - pacientes que presentaban no solo el tumor renal primario sino también metástasis sólidas, aisladas y de tejidos blandos que se podían reseca completamente en uno de los siguientes supuestos: en el momento de la nefrectomía o ≤ 1 año después de la nefrectomía.
- No haber recibido tratamiento sistémico previo para CCR avanzado (excepto nefrectomía o metastasectomía).
- Haberse sometido a una nefrectomía parcial nefro protectora o radical completa (y resección completa de la(s) lesión(es) metastásica(s) en pacientes M1 NED) con márgenes quirúrgicos negativos ≥ 4 semanas antes del screening.
- Haberse realizado la nefrectomía y/o metastasectomía ≥ 28 días antes de firmar el consentimiento y ≤ 12 semanas antes de la aleatorización.
- Debían estar libre de tumores (medido por CT o MRI de cerebro, tórax, abdomen y pelvis y gammagrafía de cerebro) ≤ 28 días desde la aleatorización.
- ECOG PS de 0 o 1.
- Tener una adecuada funcionalidad de los órganos.
- Mujeres en edad fértil debían tener una prueba negativa de embarazo en las 72 h previas a la aleatorización; y los varones y mujeres en edad fértil debían aceptar el uso de métodos anticonceptivos.

-Criterios de exclusión:

- Pacientes que habían tenido cirugía mayor (diferente de la nefrectomía y/o metastasectomía) dentro de las 12 semanas anteriores a la aleatorización.
- Pacientes que han recibido radioterapia previa para CCR.
- Pacientes con lesiones metastásicas óseas o cerebrales.
- Pacientes con trombos residuales postnefrectomía en vena renal o vena cava.
- Pacientes que habían recibido terapia previa con un agente anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2 o con un agente dirigido a otro receptor de células T co-inhibidor (es decir, CTLA-4, OX-40, CD137) o habían participado previamente en un ensayo clínico de pembrolizumab.
- Pacientes que habían recibido terapia antineoplásica previa, un anticuerpo monoclonal, quimioterapia o un agente o dispositivo en investigación dentro de las 4 semanas o 5 semividas previas o no se habían recuperado de los eventos adversos de los tratamientos administrados previamente (es decir, los eventos adversos debían ser \leq grado 1 al inicio).
- Pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia o que estaban recibiendo terapia crónica con esteroides sistémicos (en dosis que superaban los 10 mg diarios de equivalente de prednisona).
- Pacientes con enfermedad autoinmune activa que habían requerido tratamiento sistémico en los últimos 2 años (es decir, con el uso de agentes modificadores de la enfermedad, corticosteroides o medicamentos inmunosupresores).
- Pacientes con otra neoplasia maligna adicional conocida que estuviera progresando o requiriera tratamiento activo. Excepciones: neoplasias en etapa temprana (carcinoma in situ o estadio 1) tratados con intención curativa, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de células escamosas de la piel, cáncer de cuello uterino in situ, cáncer de próstata in situ o cáncer de mama in situ en pacientes que hayan recibido terapia

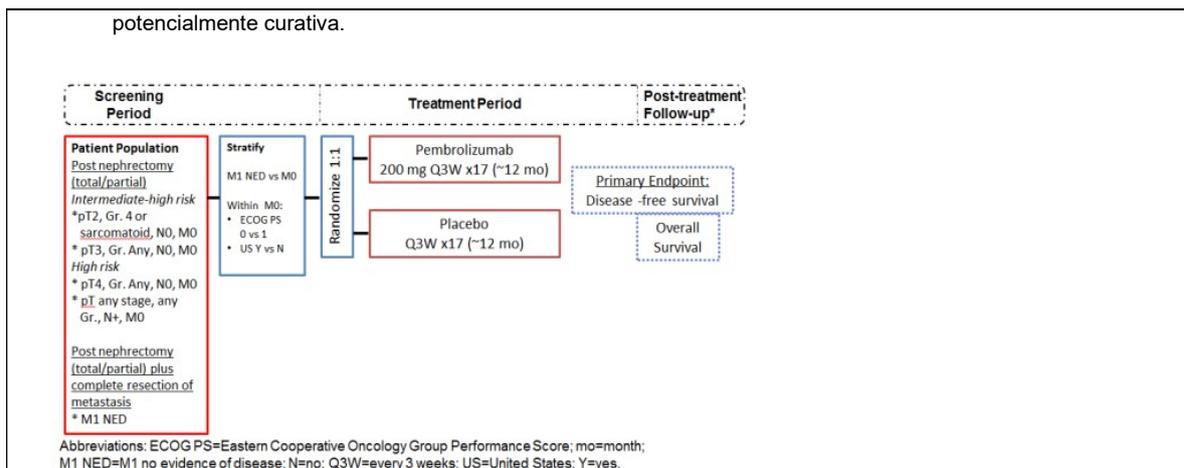


Figura 6. Anexo suplementario de Powles T et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23: 1133–44 (25).

-Pérdidas: De 1.406 pacientes que inicialmente se incluyeron en el periodo de cribado, se seleccionaron 994 pacientes para la aleatorización (1:1). 496 fueron asignados al grupo de pembrolizumab en el cual se produjeron 8 pérdidas, 5 por retirada voluntaria del paciente y 3 porque no cumplían los criterios de inclusión. 498 fueron asignados al grupo placebo en el cual se produjeron 2 pérdidas por retirada voluntaria del paciente.

-Tipo de análisis: por intención de tratar (ITT)

-Cálculo de tamaño muestral:

El cálculo de la potencia de la variable principal SLE se basó en las siguientes suposiciones:

- 1) La SLE sigue un modelo de tasa de curación de modelo estadístico de Poisson (de Castro, M., et al 2010) con una tasa de curación asumida de 0,3 (Leibovich, BC, et al 2003) y con una mediana de 45 meses para los no curados en el grupo placebo;
- 2) Un periodo de reclutamiento de 27 meses;
- 3) Una tasa de abandono anual del 2 %;
- 4) Un valor de HR de SLE de 0,67.

Se estimó que con 990 pacientes el ensayo tendría una potencia estadística del 95 % para detectar un HR de 0,67 para la progresión de la enfermedad o muerte, con un error alfa unilateral de 0,025, suponiendo 332 eventos de progresión de la enfermedad o muerte.

Se realizaría un análisis intermedio preespecificado (IA1) cuando ocurrieran aproximadamente 265 eventos de recurrencia o muerte, con una potencia del 84 % para detectar un HR de 0,67 (alfa unilateral de 1,22 %).

El análisis final se realizaría cuando ocurrieran 332 eventos, con una potencia del 95 % para detectar un HR de 0,67 (alfa unilateral 2,14 %). Globalmente, basado en el objetivo de 332 eventos y un IA realizado aproximadamente con un 80 % del número de eventos, el estudio tenía un poder del 95 % para detectar una HR de 0,67 (alfa unilateral 2,5 %).

El análisis de la SG se condicionó al obtenido en la SLE. El cálculo de la potencia para la SG se basó en las siguientes suposiciones:

- 1) SG sigue una distribución exponencial con una mediana de 145 meses en el grupo placebo;
- 2) Un período de reclutamiento de 27 meses.
- 3) Una tasa de abandono anual del 1 %.
- 4) Un HR de SG es 0,67.

Para la variable SG, basada en un objetivo de 200 eventos en el análisis final y tres análisis intermedios con aproximadamente, el 47%, el 66% y el 86% del número objetivo de eventos, se estimó que el estudio tendría una potencia estadística de 79%, aproximadamente, para detectar una HR de 0,67 o aproximadamente una potencia estadística del 88 % para detectar una HR de 0,635 (alfa unilateral 2,5 %). Esta hipótesis solo se testaba si la SLE era estadísticamente significativa.

La hipótesis estadística para la SG fue obtener un valor de 0,000095 basado en la función de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. La hipótesis nula para la SG sería rechazada si el valor de p *one-sided* fuese menor que 0,000095.

Resultados Keynote-564

Variable evaluada en el estudio	Pembrolizumab (N=496)	Placebo (N=498)	Hazard ratio	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Variable principal				-	-
Análisis intermedio					
-Supervivencia libre de enfermedad, mediana	NA	NA	HR=0,68 (IC 95 %: 0,53-0,87) p=0,001		
-Supervivencia libre de enfermedad SLE (a los 12 meses)	85,7 %	76,2 %		9,5 % (5 a 14)	11 (7 a 21)
-Supervivencia libre de enfermedad SLE (a los 18 meses)	81,5 %	71,9 %		9,6 % (4 a 15)	10 (7 a 23)

-Supervivencia libre de enfermedad SLE (a los 24 meses)	77,3 %	68,1 %		9,2 % (4 a15)	11(7 a 27)
Análisis 30 meses					
-Supervivencia libre de enfermedad, mediana	NA	NA	HR= 0,63 (IC 95%: 0,50-0,80) p < 0,0001		
-Supervivencia libre de enfermedad SLE (a los 30 meses)	75,2 %	65,5%		9,7% (4 a15)	10 (7 a 25)
Resultados secundarios de interés					
Análisis intermedio					
-Supervivencia global, mediana	NA	NA	HR= 0,54 (IC 95 %:0,30-0,96) p=0,016		
Análisis a los 30 meses					
-Supervivencia global, mediana	NA	NA	HR= 0,52 (IC 95%:0,31-0,86)		
* NA = No alcanzada.					

VARIABLE PRINCIPAL (SLE)

En el análisis intermedio preespecificado (IA1), con un total de 260 eventos para SLE (78% de los esperados para el análisis final), la mediana no se había alcanzado en ninguno de los grupos. Con un nivel preespecificado de alfa de 0,025 (una cola), pembrolizumab demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLE comparado con placebo (HR 0,68; IC95%: 0,53 a 0,87; P=0,0010).

La diferencia de los porcentajes de SLE entre los 2 grupos a los 12,18 y 24 meses osciló del 9,2 al 9,6%:

-SLE a los 12 meses: 85,7 % pembrolizumab (IC 95 %:82,2 a 88,5) y placebo 76,2 % (IC 95%: 72,2 a 79,7).

-SLE a los 18 meses: 81,5 % pembrolizumab (IC 95%:77,7 a 84,8) y placebo 71,9 % (IC 95%: 67,7 a 75,7)

-SLE a los 24 meses: 77,3 % pembrolizumab (IC 95%:72,8 a 81,1) y placebo 68,1 % (IC 95%: 63,5 a 72,2)

En el análisis IA1, el número de **pacientes censurados** fue de 387 (78,0 %) en el grupo de pembrolizumab y 347 en el grupo placebo (69,7 %).

No se mostró evidencia de tumor/ recurrencia en 375 (75,6 %) del brazo de pembrolizumab y 344 (69,1 %) en el brazo de placebo.

No se realizó una evaluación del estado de la enfermedad posterior al inicio en 12 pacientes (2,4%) del brazo de pembrolizumab y 3 (0,6%) del grupo placebo.

A

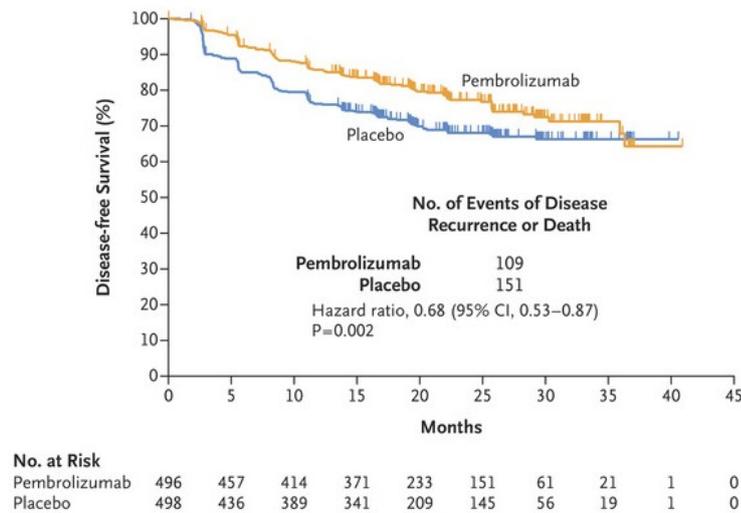


Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad. Choueiri TK et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Eng J Med 202; 385:683-94 (24).

En una actualización posterior con una mediana de seguimiento de 30,1 meses (fecha de corte de datos del 14 de junio de 2021) se proporcionaron resultados adicionales de eficacia de la variable principal.

Se obtuvo un resultado similar en la SLE (HR=0,63; IC95%: 0,50-0,80) al obtenido en el análisis intermedio (HR=0,68; IC95 %: 0,53- 0,87). En este corte tampoco se había alcanzado la mediana en ninguno de los brazos. A los 30 meses, la proporción estimada de pacientes que permanecían vivos y sin recurrencia de la enfermedad fue del 75,2% (IC95%:70,8-79,1) para pembrolizumab y del 65,5% (IC95%:60,9-69,7) para placebo.

A

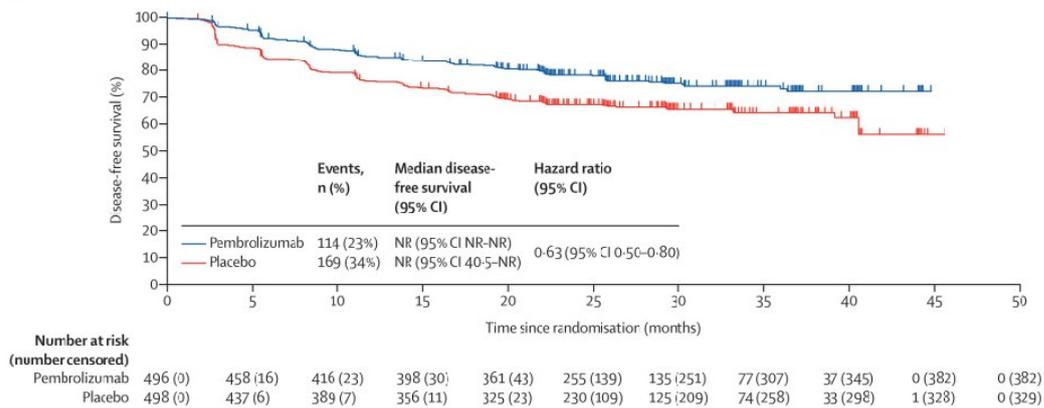


Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad. Powles T et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23: 1133–44 (25).

VARIABLES SECUNDARIAS

1) SUPERVIVENCIA GLOBAL

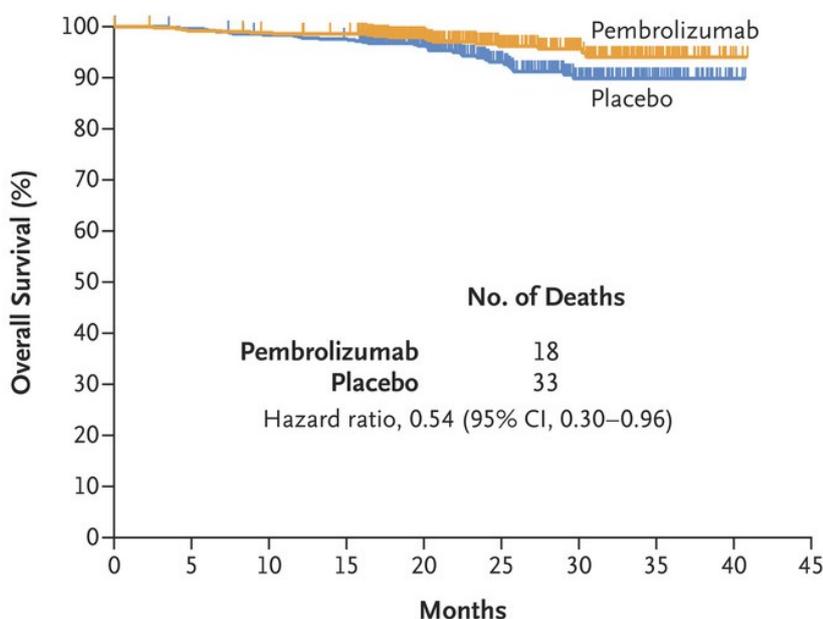
Los datos de SG estaban muy inmaduros en el análisis IA1, con 51 muertes que representaban el 26 % de los eventos planeados para el análisis final. La mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los grupos, estimándose un HR: 0,54 (IC 95%: 0,30-0,96, p=0,0164037). El valor de p no alcanzó el valor de p establecido (p=0,000095) para rechazar la hipótesis nula. El límite superior del IC 95 % del HR fue cercano al 1, con casi el doble de muertes en el grupo de placebo (33 vs 18).

La diferencia de los porcentajes de SG entre los 2 grupos a los 12,18 y 24 meses osciló del 0,6 al 3,1 %:

-SG a los 12 meses: 98,6 % pembrolizumab (IC 95 %: 97,0 a 99,3) y placebo 98,0 % (IC 95 %: 96,3 a 98,9).

-SG a los 18 meses: 97,9 % pembrolizumab (IC 95 %: 96,1 a 98,9) y placebo 96,8 % (IC 95%: 94,8 a 98,0).

-SG a los 24 meses: 96,6 % pembrolizumab (IC 95 %: 94,3 a 98,0) y placebo 93,5 % (IC 95 %: 90,5 a 95,6).



	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Pembrolizumab	496	490	486	482	338	215	124	51	3	0
Placebo	498	494	485	480	336	209	117	48	3	0

Figura 9. Supervivencia global. Choueiri TK et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Eng J Med 202; 385:683-94 (24).

En el análisis actualizado solo se habían producido 66 eventos (33 % de los objetivos 200 eventos SG en el análisis final), considerando que son todavía inmaduros. Se estimó un HR de 0,52 (IC 95 %:0,31-0,86). La proporción estimada de pacientes que estaba viva a los 30 meses era del 95,7 % (IC 95 %:93,3-97,2) para pembrolizumab y del 91,4 % (IC 95%: 88,3-93,7) para placebo. El valor de p no alcanzó el valor preespecificado de significación estadística (p= 0,000095).

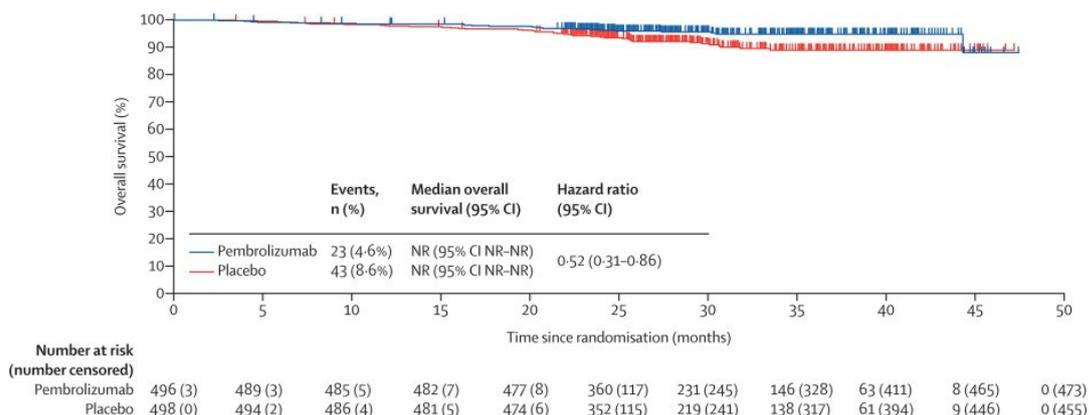


Figura 10. Supervivencia global. Powles T et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1133–44 (25).

2) SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA

La incidencia acumulada del evento de interés (recurrencia) fue consistentemente menor en el brazo de pembrolizumab comparado con placebo, tanto para la variable SLR1 como la SLR2.

-SLR1: en el brazo de pembrolizumab se observaron recurrencias locales en 17 pacientes (3,4 %) comparado con 32 (6,4 %) en el brazo de placebo. La incidencia acumulada a los 12 meses fue del 1,9 % en el brazo de pembrolizumab y del 5,5 % en el brazo de placebo.

-SLR2: en el brazo de pembrolizumab se observaron recurrencias a distancia en 86 pacientes (17,3 %) comparado con 117 pacientes (23,5 %) en el brazo de placebo. La incidencia acumulada a los 12 meses fue del 12,8 % en el brazo de pembrolizumab y del 21,2 % en el brazo de placebo.

3) SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

La supervivencia libre de evento fue analizada para los pacientes incluidos sin evidencia de enfermedad en junio del 2021 por el BIRC. En este análisis se obtuvo un HR mayor que el obtenido por el investigador principal en la variable SLE (HR: 0,78; IC 95 %:0,61-0,99). A los 30 meses (análisis post-hoc), la proporción de pacientes sin evento evaluada por un comité independiente cegado fue del 70,6% (IC95%:65,9-74,7) y del 64,8% (IC95%:60,2-69,0) para pembrolizumab y placebo, respectivamente, valores algo menores también a los proporcionados por el investigador.

VARIABLES REPORTADAS POR LOS PACIENTES (PATIENT-REPORTED OUTCOMES)

Las PRO se evaluaron en los ciclos 1, 5, 9, 13 y 17, así como en la interrupción, el seguimiento de 30 días y anualmente durante el seguimiento posterior al tratamiento hasta la recurrencia de la enfermedad o un inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer.

Los 3 criterios de valoración PRO preespecificados fueron el cambio medio desde el inicio en la puntuación FKSI-DRS, las puntuaciones de estado de salud global/calidad de vida EORTC-QLQ C30 y la escala de funcionamiento físico EORTC-QLQ-C30.

Un cambio en la puntuación FKSI-DRS de ≥ 3 y un cambio en la puntuación EORTC QLQ-C30 de ≥ 10 se consideraron relevantes desde el punto de vista clínico.

Tanto para el estado de salud global/puntuación de calidad de vida del FKSI-DRS, como del EORTC QLQ-C30, no se observaron disminuciones estadísticamente significativas desde el inicio hasta la semana 52 en los grupos de pembrolizumab o placebo.

El porcentaje de participantes con mejora y mejora/estabilidad en la puntuación FKSI-DRS fue mayor en el grupo placebo: 12,2 % (IC 95 %: 9,4 a 15,4) y 66,1 % (IC 95 %: 61,8 a 70,3), respectivamente, en comparación con el grupo de pembrolizumab 7,7 % (IC 95 %: 5,5 a 10,4) y 56,9 % (IC 95 %: 52,4 a 61,4), respectivamente.

El porcentaje de participantes que experimentó un deterioro en la puntuación de FKSI-DRS fue del 30,6% (IC 95 %: 26,6 a 35,0) en el grupo de pembrolizumab y del 23,1 % (IC 95 %: 19,5, 27,1) en el grupo placebo.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

La SLE fue analizada en todos los grupos preespecificados:

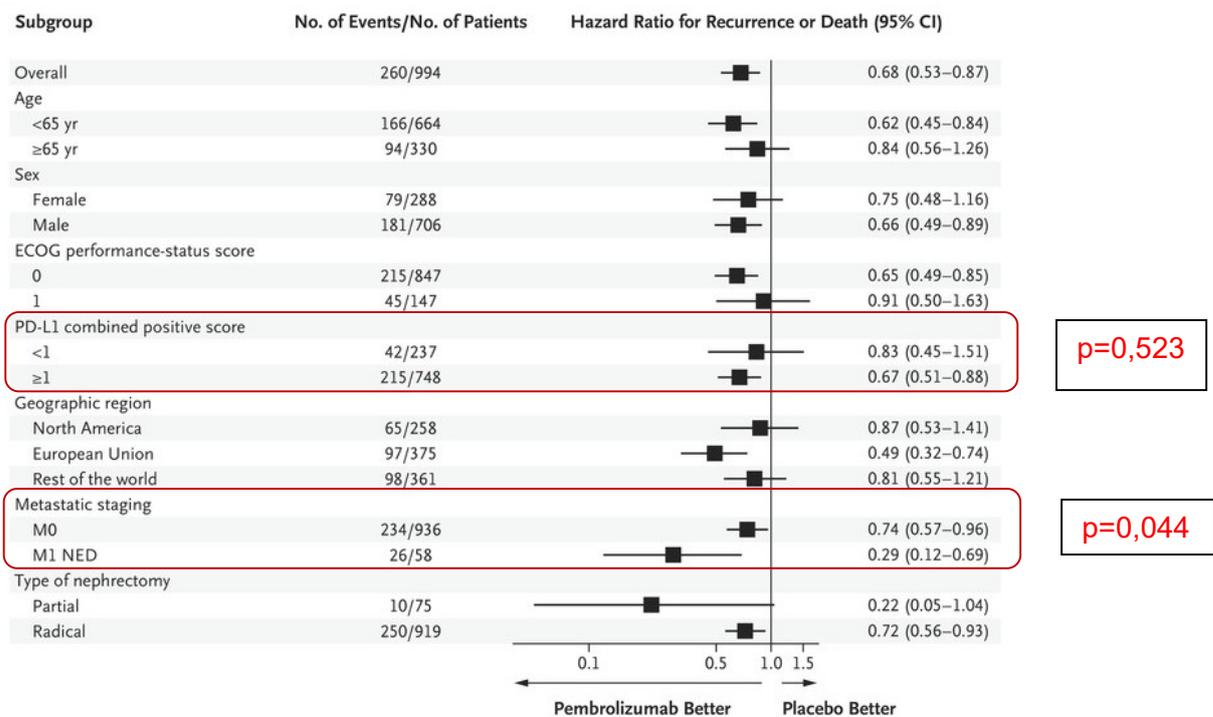


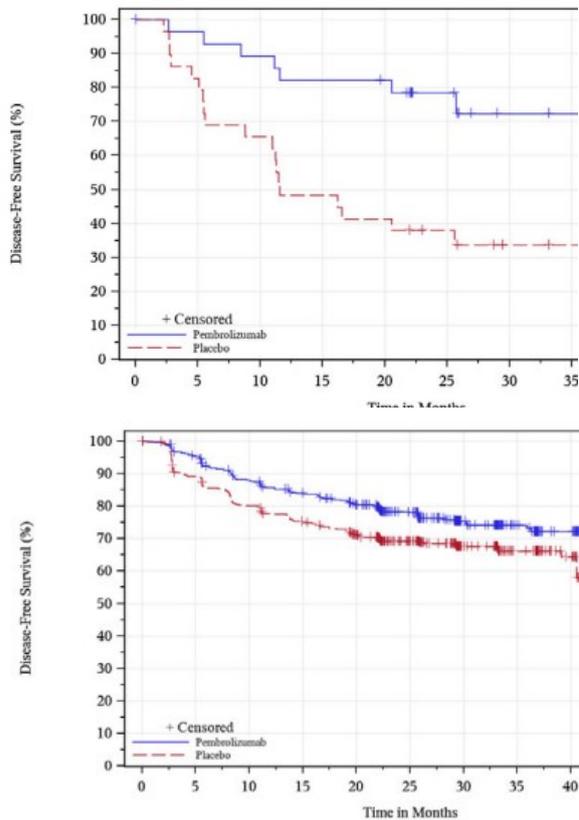
Figura 11. Análisis de subgrupos. Choueiri TK et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Eng J Med 202; 385:683-94 (24).

En la población con CPS PD-L1 < 1%, se obtuvo un HR de 0,83 (IC 95 %: 0,45- 1,51) no observándose diferencias entre el brazo de pembrolizumab y placebo. En la actualización de datos (corte de junio 2021), el valor de HR disminuyó hasta un valor de 0,68, no siendo tampoco las diferencias estadísticamente significativas (IC 95 %: 0,37-1,24). En la población con CPS PD-L1 ≥ 1%, se obtuvo un HR de 0,67 (IC 95 %: 0,51- 0,88), siendo las diferencias estadísticamente significativas entre el brazo de pembrolizumab y placebo; no se actualizaron los datos en el corte de junio de 2021. No obstante, no se detectó interacción estadística entre los subgrupos en función de la expresión de PD-L1 (p = 0,523).

También se analizó la SLE en base al distinto pronóstico basal, tal como estaba preespecificado en el análisis estadístico. Los resultados de SLE favorables a pembrolizumab fueron consistentes en todos los subgrupos estudiados, incluyendo tanto a los pacientes M1 NED como M0 (intermedio/alto y alto riesgo). Se observó un mayor beneficio en la variable SLE en los pacientes

con M1 NED respecto a los M0, observándose interacción estadística entre los dos subgrupos según la presencia o ausencia inicial de metástasis ($p=0,0442$). Utilizando el Cuestionario para valorar la aplicabilidad del análisis de subgrupos a la toma de decisiones terapéuticas, se obtuvo una valoración de posible.

En las Figuras 12 y 13 se muestra la SLE en pacientes M1 NED y M0.



Figuras 12 y 13. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes M1 NED y M0. Keytruda EMA Assessment report (23).

En los datos actualizados a junio 2021, se analizaron los grupos pronósticos agrupándolos en 3 categorías (M0 riesgo intermedio-alto, M0 riesgo alto y M1 NED). Los resultados se muestran en la Figura 14.

Baseline Disease Status by Investigator
Baseline Disease Status of M0
Baseline Disease Status of M0-Intermediate-High Risk
Baseline Disease Status of M0-High Risk

Figura 14. Supervivencia libre de enfermedad. Keytruda EMA Assessment report (23).

Se compararon los 3 subgrupos, no se observó interacción cuando se comparó M0 riesgo intermedio-alto vs M0 riesgo alto ($p=0,7098$). Tampoco cuando se comparó M0 riesgo alto vs M1 NED ($p=0,1523$). Solo se obtuvo una posible interacción estadística para la comparación M0 riesgo-intermedio vs M1 NED que casi alcanzó la significación estadística de interacción ($p=0,0517$). Hay que tener en cuenta que tanto el grupo M0 de riesgo alto como el grupo M1NED incluían muy pocos pacientes.

Concordancia de las evaluaciones de recurrencia de la enfermedad

Se estimó el grado de discordancia de las evaluaciones de la recurrencia de la enfermedad estimada por el investigador o el BIRC. La tasa de discrepancia temprana fue calculada para cuantificar la frecuencia con la que el diagnóstico de recurrencia era realizado antes por el investigador que por el BICR dentro de cada grupo de tratamiento. La tasa de discrepancia tardía fue calculada para cuantificar la frecuencia con la que el diagnóstico de recurrencia era realizado después por el investigador que por el BICR dentro de cada grupo de tratamiento.

Según los criterios de Mannino et al, la diferencia estimada de la tasa de discrepancia temprana (0,050) no superó el valor umbral establecido ($\leq -0,05$) y la diferencia estimada de la tasa de discrepancia tardía (-0,056) tampoco superó el valor umbral establecido ($\geq 0,075$).

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El estudio KEYNOTE-564 es un ensayo fase III, multicéntrico.

Aspectos fundamentales

1. Asignación aleatoria:

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir pembrolizumab adyuvante o placebo después de la nefrectomía, con o sin metastasectomía. La aleatorización fue estratificada según el estado metastásico (M0 vs M1NED). Dentro del subgrupo M0, la aleatorización se estratificó según ECOG y ubicación geográfica (Estados Unidos vs. fuera de los Estados Unidos).

2. Seguimiento exhaustivo de todos los pacientes:

Durante el período de tratamiento se realizaron evaluaciones de la enfermedad mediante pruebas de imagen cada 3 meses desde la aleatorización.

Los pacientes que finalizaron el tratamiento sin recurrencia documentada de la enfermedad debían disponer de imágenes realizadas en el momento de la interrupción si de la última evaluación habían transcurrido más de 28 días y debían continuar con las pruebas de imagen hasta la recurrencia de la enfermedad, el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico, la muerte, la retirada del consentimiento o la conclusión del estudio (lo que ocurra primero).

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante los 30 días posteriores a la última dosis del tratamiento del estudio para el control de EAs (los eventos adversos graves se recopilarán hasta 90 días después de la última dosis del tratamiento del estudio o durante 30 días después de la interrupción del tratamiento si el participante inicia una nueva terapia).

Los pacientes se sometieron a un seguimiento con pruebas de imagen cada 12 semanas durante el primer año, cada 16 semanas del segundo al cuarto año y posteriormente cada 24 semanas durante 5 años para evaluar la SLE. Los cuestionarios de calidad de vida se recopilaron una vez al año durante el período de seguimiento. El seguimiento de la supervivencia y el inicio del tratamiento antineoplásico posterior se evaluaron cada 12 semanas.

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes y se informó de las pérdidas y la razón del abandono.

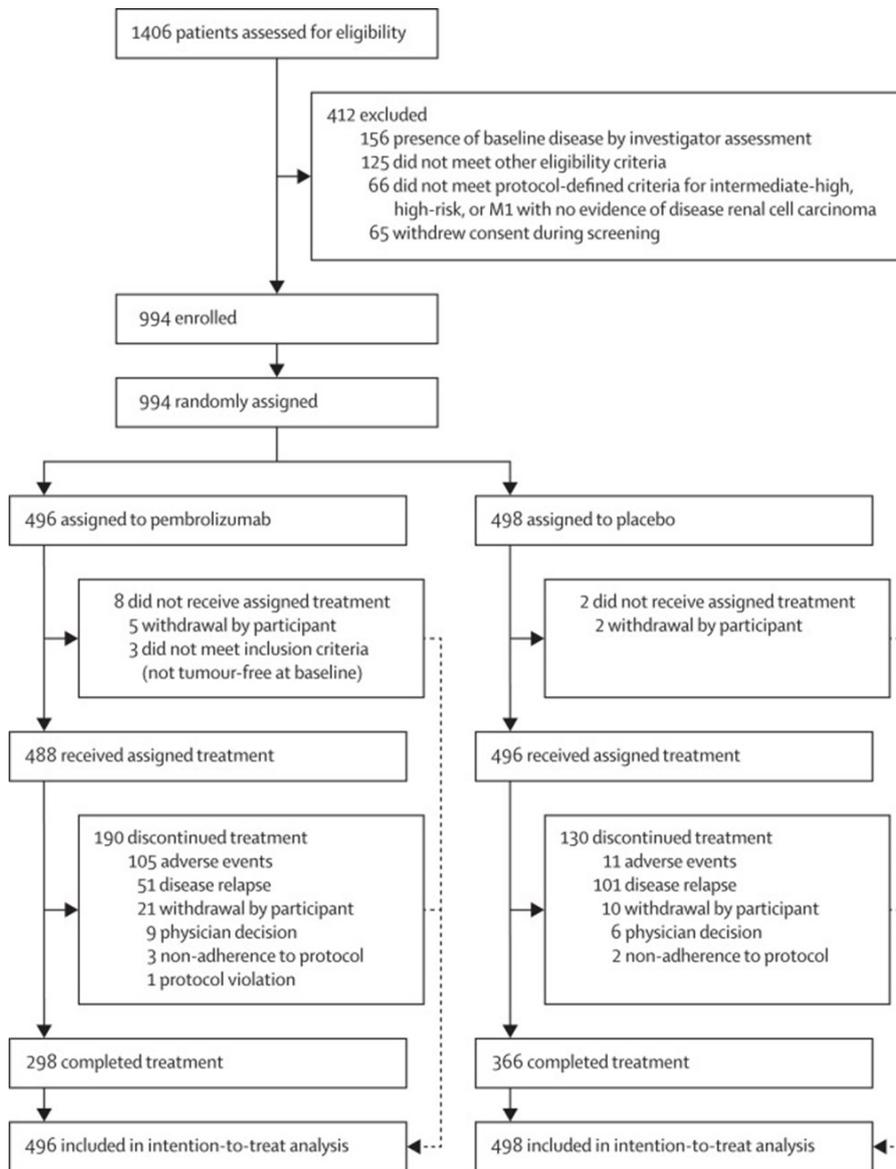


Figura 15. Diagrama de flujo para todos los pacientes aleatorizados. Apéndice suplementario de Choueiri TK et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Eng J Med 202; 385:683-94 (24).

	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	496		498	
Status for Study Treatment				
Started	488		496	
Completed	298	(61.1)	365	(73.6)
Discontinued	190	(38.9)	130	(26.2)
Adverse Event	104	(21.3)	11	(2.2)
Disease Relapse	51	(10.5)	101	(20.4)
Non-Compliance With Protocol	3	(0.6)	2	(0.4)
Physician Decision	10	(2.0)	6	(1.2)
Associated With Covid-19	0	(0.0)	2	(0.4)
Protocol Violation	1	(0.2)	0	(0.0)
Withdrawal By Subject	21	(4.3)	10	(2.0)
Associated With Covid-19	2	(0.4)	4	(0.8)
Participants Ongoing	0	(0.0)	1	(0.2)
Status for Trial				
Discontinued	33	(6.7)	44	(8.8)
Death	18	(3.6)	22	(4.4)

Tabla 3. **Ánisis de pérdidas.** Keytruda EMA Assessment report (23).

3. **Análisis por intención de tratar:** Los análisis de la variable principal y secundarias se realizaron en la población por intención de tratar (ITT), que incluye a todos los participantes aleatorizados. El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento.

Aspectos secundarios

- **Enmascaramiento:** Se trata de un ensayo doble ciego. Tanto pembrolizumab, como el placebo del grupo control debían ser preparados y/o administrados de manera ciega por un farmacéutico o personal cualificado en el sitio del ensayo (no ciego). Los investigadores que estuvieron involucrados en la administración del tratamiento del estudio o la evaluación clínica no debían estar al tanto de las asignaciones del grupo. Los pacientes también desconocían el tratamiento recibido.

Un Comité de Monitorización de Datos externo tuvo acceso a la asignación de tratamiento de pacientes no enmascarados.

- **Comparabilidad inicial de los grupos:** Las características demográficas y basales fueron generalmente similares entre el grupo experimental y placebo. Se observaron algunas diferencias en el número de pacientes < 65 años (mayor porcentaje en el brazo de pembrolizumab).

	KN564 Data for Pembrolizumab		KN564 Data for Placebo		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age Class (Years)						
<65	333	(68.2)	324	(65.3)	3,385	(57.5)
65-74	137	(28.1)	147	(29.6)	1,737	(29.5)
75-84	18	(3.7)	25	(5.0)	663	(11.3)
>=85	0	(0.0)	0	(0.0)	99	(1.7)
ECOG Performance Scale						

Tabla 4. **Ánisis diferencial entre grupos.** Keytruda EMA Assessment report (23).

- **Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento:** No se encuentran diferencias en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los diferentes grupos.

- **VARIABLES EMPLEADAS:** La variable principal del estudio fue la SLE (variable intermedia). Su utilización puede ser aceptable teniendo en cuenta el contexto adyuvante, la inclusión de la SG como variable secundaria y el diseño doble ciego del estudio. Además, se determinó que la variable principal fuese también evaluada por un comité independiente (BIRC), teniendo en cuenta que el perfil característico de seguridad de pembrolizumab podía sesgar la evaluación de la SLE por los investigadores. Estas consideraciones están en consonancia con las realizadas por la EMA en el anexo 1 “Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials”.

Es importante, sin embargo, disponer de los datos de SG en un escenario en el que el mismo tratamiento que recibe el paciente en el contexto adyuvante podría ser utilizado en la recaída. En este estudio un 14 % de los pacientes del brazo de pembrolizumab y un 25 % de los pacientes del brazo de placebo recibieron tratamiento posterior. En el caso de placebo, el tratamiento recibido con mayor frecuencia fue un fármaco anti-PD-L1 y en el grupo de pembrolizumab, los pacientes recibieron una terapia oral dirigida.

En la siguiente figura se explica de forma gráfica la utilización de la SLE como variable de eficacia:

Endpoint

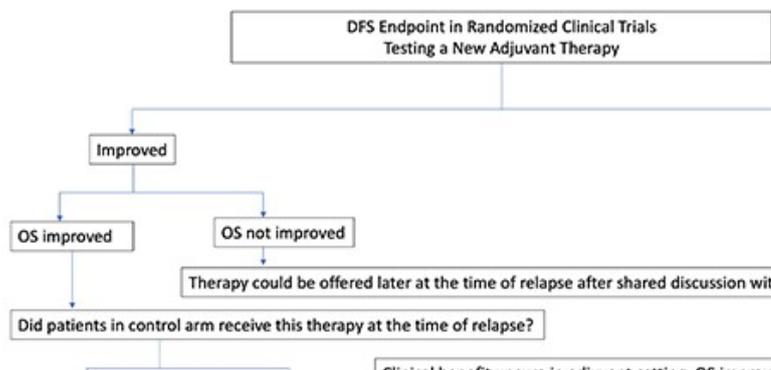


Figura 16. Análisis de los datos de Supervivencia libre de enfermedad como variable de ensayo clínico. Gyawali B et al. Disease-Free Survival as a Clinical Trial Endpoint. Does It Matter, and to Whom?. Asco Daily News. November, 2021 (26).

Dosis empleadas: Las dosis empleadas son las habituales en la práctica clínica.

Tabla unificada de sesgos de la Colaboración Cochrane: Ver anexos (Tabla 5).

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

-Selección de pacientes:

Fueron reclutados 1.406 pacientes, de los cuales fueron aleatorizados 994 (70% de los pacientes). Entre los pacientes excluidos, las razones más comunes para el fracaso del cribado fueron la presencia de enfermedad de base según la evaluación del investigador (en el 37,9 % de los pacientes excluidos), no cumplir con los criterios definidos en el protocolo para riesgo intermedio-alto o alto o M1 NED (un 16,0%), y retirada del consentimiento durante la fase de selección (un 15,8%).

La población de pacientes reclutada consistió fundamentalmente en pacientes de riesgo intermedio-alto y riesgo alto. Esta definición parece replicar parcialmente la de la UCLA (UISS) que incorpora la clasificación TNM, ECOG y grado de Fuhrman. Para definir el grupo de riesgo intermedio-alto, se incluyeron los pacientes con criterios de riesgo intermedio según la escala UISS y algunos pacientes de riesgo alto según la misma escala. Esto puede constituir un sesgo a la hora de relacionar el beneficio obtenido con el riesgo del paciente y estimar la población diana.

-Características basales de los pacientes:

Solo se incluyeron pacientes con ECOG PS 0-1, por lo que no podrían extrapolarse los resultados a pacientes con ECOG ≥ 2 . Sin embargo, habitualmente los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad no presentan un ECOG ≥ 2 , por lo cual este criterio de inclusión sea representativo de la población a la que va dirigido el estudio.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 60 años, algo menor que la edad media al diagnóstico del CCR (64 años).

-Diseño del estudio:

El comparador es placebo, que en el contexto estudiado (adyuvancia CCR) se puede considerar un comparador adecuado porque no hay ningún fármaco autorizado por la EMA en esta indicación. Tampoco ninguna de las alternativas estudiadas en otros ensayos clínicos (no autorizadas) ha mostrado un beneficio en supervivencia.

El tiempo de tratamiento fue de un máximo de 17 ciclos de pembrolizumab (aproximadamente un año), que es la duración de tratamiento utilizada en el contexto adyuvante en otros tumores tratados con inmunoterapia. La mayor probabilidad de recurrencia o muerte se produce en los 5 primeros años postcirugía.

La pauta y la dosis de pembrolizumab 200 mg dosis fija en una perfusión intravenosa cada 3 semanas es la recogida en la ficha técnica aprobada por la AEMPS y la EMA.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

La variable principal del estudio fue la SLE. De acuerdo con el estudio pivotal KEYNOTE-564, el tratamiento con pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) proporciona una mejoría estadísticamente significativa de la SLE respecto a placebo (HR=0,68; IC 95%: 0,53-0,87; $p=0,001$), no habiéndose alcanzado la mediana en ninguno de los brazos. Se estimó que a los 12, 18 y 24 meses, la proporción de pacientes que estarían vivos y sin recurrencia sería de 85,7 % vs 76,2 %; 81,5 % vs 71,9 %; 77,3 % vs 68,1 % para los pacientes tratados con pembrolizumab o placebo en los distintos periodos de tiempo, respectivamente. Estos datos corresponden al primer análisis preespecificado (IA1), y están basados en 260 eventos (78% de los eventos del análisis final).

Durante el procedimiento de evaluación del medicamento por el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), se proporcionaron datos más actualizados, que representaban un 85% de los eventos planeados para el análisis final de la SLE. Con una mediana de seguimiento de 29,7 meses, se obtuvo un HR de 0,63 (IC 95%: 0,50-0,80; $p<0,0001$) en la variable SLE evaluada por el investigador, lo que confirma los resultados del IA1.

La SLE también fue evaluada por un BIRC en junio de 2021, observándose un valor de HR menos favorable a la intervención (HR: 0,78; IC 95 %:0,61-0,99). En línea con estos datos, la diferencia en la proporción de pacientes vivos y libres de recurrencia a los 24 meses fue menor al comparar la evaluación entre el BIRC y el investigador (5,8 % vs 11 % de diferencia entre el grupo de pembrolizumab y el grupo control, respectivamente). No pueden considerarse unos resultados altamente concordantes (80,6 % vs 86,7 %). A pesar de que según los criterios de Mannino et al, la diferencia estimada de la tasa de discrepancia temprana (0,050) no superó el valor umbral establecido ($\leq -0,05$) y la diferencia estimada de la tasa de discrepancia tardía (-0,056) tampoco superó el valor umbral establecido ($\geq 0,075$).

Los datos de SG proporcionados en el IA1 con 51 muertes (26% de las planeadas en el análisis final) eran inmaduros y la mediana no fue alcanzada en ninguno de los brazos. En este análisis se obtuvo un valor de HR= 0,54 (IC 95 %:0,30-0,96; $p= 0,0164037$). En el análisis actualizado, los datos seguían siendo inmaduros (se había producido el 33% de los eventos planeados). Aunque el número de nuevos eventos fue el doble en el brazo de placebo que en el grupo de pembrolizumab, son necesarios datos más maduros de seguimiento a más largo plazo.

Utilizando la escala ESMO: "EVALUATION FORM 1 For new approaches to adjuvant therapy or new potentially curative therapies" (27) para valorar la magnitud del beneficio clínico, con una mejora en la SLE (variable principal; HR de 0,63 en el análisis actualizado, límite inferior del IC 95 % en los datos actualizados = 0,50) y sin madurez en los datos de SG, la intervención sería calificada con grado A; considerando por tanto que la magnitud del beneficio con este tratamiento es relevante.

Si se considera el análisis de subgrupos de pacientes según expresión CPS PD-L1, no se puede concluir que existan diferencias en la SLE entre los pacientes con CPS PD-L1 < 1% o > 1% debido a que, al calcular la p de interacción, no se observó interacción estadística entre los dos grupos. Los datos del análisis posterior mantienen las mismas conclusiones que el análisis inicial.

En relación con los subgrupos pronósticos, donde se obtiene un mayor beneficio es en el subgrupo de pacientes M1 NED, observándose interacción estadística cuando se compara con el subgrupo de pacientes M0. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes incluidos en el subgrupo M1 NED, no se podrían sacar conclusiones sobre esta diferencia.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

A fecha 04/12/2023 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed empleando las palabras "renal cancer" "adjuvant therapy" "systematic review" en los últimos 5 años, de la que se obtuvieron cuatro resultados:

1) Riaz IB et al. *Adjuvant Therapy in High-Risk Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(8):1524-1534 (28).

Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis acumulado utilizando el modelo de efectos aleatorios. La variable principal del estudio fue la SLE. Incluyó 5 ensayos clínicos fase III (S-TRAC, ECOG-ACRIN, SORCE, PROTECT, ATLAS) que compararon la SLE de sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib frente a placebo. El análisis acumulado sugiere que el tratamiento adyuvante con ITKs en pacientes con CCR no muestra una mejora de la SLE comparado a placebo (HR: 0,93; IC 95%: 0,85-1,02). No se observó una heterogeneidad significativa entre los ensayos incluidos ($I^2 = 52\%$, $p=0,41$).

2) Riaz IB et al. *Quantifying absolute benefit for adjuvant treatment options in renal cell carcinoma: A living interactive systematic review and network meta-analysis*. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022 175: 103706 (29).

El objetivo de este metaanálisis en red fue comparar la SLE de las distintas opciones terapéuticas utilizadas como tratamiento adyuvante en el CCR y cuantificar el beneficio absoluto del tratamiento en los distintos grupos de riesgo clínico-patológicos. El estudio incluyó 6 ensayos clínicos, 5 realizados con ITKs y el ensayo objeto de este informe (KEYNOTE-564). El análisis expone que pembrolizumab mejora significativamente la SLE y la SG comparado con sunitinib, pero no cuando se compara a pazopanib o axitinib. El beneficio absoluto de pembrolizumab se incrementa sustancialmente en pacientes con tumores voluminosos, ganglios positivos o riesgo alto en la escala de Leibovich. Los autores concluyen que las evidencias actuales sugieren que pembrolizumab retrasa la progresión de la enfermedad comparado a sunitinib y que se debería utilizar una estrategia adaptada al riesgo en pacientes en los que se considere tratamiento adyuvante con pembrolizumab.

3) Riveros C et al. *Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2023 May;131(5):553-561 (30).*

En este metaanálisis, que utilizó un modelo de efectos aleatorios, se comparó la eficacia en el contexto adyuvante de distintos ICIs. La variable principal de eficacia fue la SLE. Se realizó análisis de subgrupos en función del grado de expresión de PD-L1, presencia de hallazgos sarcomatoides, tipo de nefrectomía y categoría de riesgo de la enfermedad. El estudio incluyó 4 ensayos clínicos fase III (KEYNOTE-564, IMmotion010, PROSPER, CheckMate 914). Solo el estudio KEYNOTE-564, mostró un beneficio significativo en SLE. Se detectó una elevada heterogeneidad clínica y estadística ($I^2 = 64\%$) debido a las diferencias en los criterios de inclusión y las distintas intervenciones. Los datos agrupados de los 4 ensayos no mostraron un beneficio global significativo en SLE (HR: 0,85, IC 95 %:0,69–1,04), aunque si lo fue para pacientes con expresión positiva de PD-L1 (HR: 0,72; IC 95%: 0,55–0,94) y hallazgos sarcomatoides (HR: 0,59, IC 95%: 0,38–0,91).

4) Bolek H and Ürün Y. *Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: A systematic review of current landscape and future directions. Crit Rev Oncol Hematol 2023 Dec; 192:104144 (31).*

En esta revisión, de la que no se realiza un metaanálisis posterior, se exponen todas las opciones de tratamiento utilizadas hasta la fecha en el contexto adyuvante de pacientes con CCR. La revisión incluye ensayos clínicos fase III realizados con ITKs, inhibidores de mTOR o ICIs.

Los autores concluyen que sería importante poder predecir que pacientes se podrían beneficiar del tratamiento adyuvante, teniendo además en cuenta que hay altas tasas de discontinuación de los tratamientos debido a los efectos adversos. Sugieren que es necesario desarrollar métodos más precisos de estratificación que nos permitan identificar que pacientes se beneficiarían más del tratamiento adyuvante, evitando el sobretratamiento y la presencia de efectos adversos en pacientes que no obtendrían este beneficio.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No procede

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

-**European Society for Medical Oncology (ESMO):** El tratamiento adyuvante con pembrolizumab puede ser una opción para pacientes con CCR operable de riesgo intermedio o

alto (tal como se define en el KEYNOTE-564) teniendo en cuenta a la hora de la decisión la inmadurez de los datos de SG y los posibles efectos adversos a largo plazo [evidencia I, C]. Son necesarios más datos que apoyen un beneficio positivo en SG. También se considera una opción de tratamiento en pacientes con enfermedad oligometastásica si se puede realizar una resección completa de las metástasis [evidencia II, B] (32).

- **European Association of Urology (EAU) Guidelines on Renal Cell Carcinoma:** The 2022 Update: incluye la utilización de pembrolizumab con una recomendación débil para pacientes con CCR de alto riesgo hasta que estén disponibles los resultados finales de SG (33).

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Kidney Cancer** version 2.2024: se incluye pembrolizumab en adyuvancia si se cumplen los siguientes criterios:

-estadio II: tras nefrectomía parcial/total en tumores grado 4 con histología de células claras ± hallazgos sarcomatoides.

-estadio III: tras nefrectomía radical/parcial (si clínicamente indicado) en tumores con histología de células claras.

-estadio IV: tras metastasectomía con resección completa de la enfermedad en tumores con histología de células claras (34).

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Disponemos de las siguientes evaluaciones:

- 1) **EMA:** informe EPAR de Keytruda, publicado el 16/12/2021 (23).
- 2) **REvalMed del Sistema Nacional de Salud:** Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento adyuvante del cáncer renal, publicado el 14/02/2023 (35).
En este se recogen las siguientes Consideraciones finales: “ La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de KEYTRUDA® (pembrolizumab) en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas restringiendo su financiación para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma renal de células claras, con riesgo intermedio/alto y alto tras nefrectomía y en los pacientes M1 NED, tras la nefrectomía y la resección de las lesiones metastásicas”.
- 3) **National Institute for Health and Care Excellence (NICE):** Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA830], publicado 19/10/2022 (36).
Pembrolizumab se recomienda como una opción para el tratamiento adyuvante del carcinoma de células renales con mayor riesgo de recurrencia tras la nefrectomía, con o sin resección de la lesión metastásica, en adultos. Se acepta solo si el laboratorio fabricante lo suministra en las condiciones establecidas en el acuerdo comercial con este.
- 4) **Scottish Medicines Consortium (SMC):** SMC2479 publicado 09/09/2022 (37).
Se acepta la utilización de pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante para pacientes adultos con CCR con alto riesgo de recurrencia tras nefrectomía o tras nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.
- 5) **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):** PC0273-000, publicado el 29/09/2022 (38).
Considera la utilización de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con CCR con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto tras nefrectomía o tras nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.
- 6) **Haute Autorité de Santé (HAS):** KEYTRUDA (pembrolizumab) - *Carcinome à cellules rénales*, publicado el 11/12/2023 (39).

Se acepta la utilización en monoterapia como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CCR con histología de células claras con un riesgo elevado de recaída post-nefrectomía o tras nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.

5.4.3 Opiniones de expertos

Se realizó una búsqueda en Pubmed el día 04/12/2023 con los siguientes términos: *pembrolizumab AND adjuvant AND renal cell* con el límite "editorial and letter". Se obtuvieron 3 resultados:

1) Khalil S et al. *Pembrolizumab: first adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma? Future Oncology 2022; 18 (5):519-522 (40).*

El autor opina que el paradigma del tratamiento del CCR está cambiando. Se deben de identificar los subgrupos que más se pueden beneficiar del tratamiento adyuvante. El gran cambio radica en definir la línea que separa la oportunidad de curar la enfermedad en un contexto de tratamiento adyuvante y poner en peligro el uso posterior de terapias de eficacia probada para el contexto de la enfermedad metastásica.

2) Toribio-Vázquez C, Martínez-Piñeiro L. *Re: Pembrolizumab Versus Placebo as Post-nephrectomy Adjuvant Therapy for Clear Cell Renal Cell Carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month Follow-up Analysis of a Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial. Eur Urol 2023 Nov 11: S0302-2838(23)03217-7 (41).*

Los autores realizan un análisis crítico del ensayo KEYNOTE-564, les parece que el diseño es robusto y que muestra que la utilización de pembrolizumab adyuvante mejora la SLE. Sin embargo, el estudio le genera algunas dudas: 1) el período de seguimiento de 30 meses solo ofrece una idea de la durabilidad del efecto de pembrolizumab; el CCR puede tener un curso clínico lento, por lo que los datos a más largo plazo permitirían una mejor evaluación de la SG y los EAs tardíos; 2) aunque el perfil de seguridad parece favorable, es importante recordar que los ICIs como pembrolizumab pueden tener EAs relacionados con el sistema inmunitario que podrían no manifestarse completamente durante un periodo de seguimiento de 30 meses; 3) la variable principal del estudio es la SLE, que es una variable relevante pero no final; es posible que no se correlacione directamente con la supervivencia global. Solo el 33% de los eventos de muerte necesarios ocurrieron antes de la fecha de corte de los datos y, por lo tanto, no se puede sacar una conclusión significativa con respecto a la SG; 4) los resultados del estudio aún son inmaduros y no pueden proporcionar información sobre si hay subgrupos específicos que podrían obtener un mayor beneficio del pembrolizumab y 5) las inmunoterapias como el pembrolizumab pueden ser costosas y su disponibilidad puede ser limitada en algunos sistemas sanitarios. En conclusión, los expertos opinan que el estudio presenta resultados prometedores para pembrolizumab como terapia adyuvante después de la nefrectomía para el CCR, pero varios aspectos críticos, principalmente los resultados a largo plazo, la rentabilidad y los análisis de subgrupos, necesitan una evaluación adicional antes de que este tratamiento pueda adoptarse ampliamente.

3) Grobet-Jeandin E, Pinar U, Rouprêt M. *Re: Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma. Eur Urol. 2022 Sep;82(3):330 (42).*

Los expertos opinan que, aunque los resultados del estudio KEYNOTE-564 son prometedores, solo serían aplicables a pacientes con CCR con histología de células claras (CCRcc), no siendo aplicables a otros tipos de histología (CCRncc).

Los pacientes con CCRncc tienen peores datos de supervivencia y están a menudo infrarepresentados en los ensayos clínicos. Los datos sobre la utilización de inmunoterapia en este tipo de tumores son limitados y no se dispone actualmente de un tratamiento específico para ellos. No se recomienda de momento la utilización de pembrolizumab en pacientes con CCRncc y se necesitan ensayos clínicos que los incluyan.

La utilización de pembrolizumab debe por tanto condicionarse al riesgo de recaída y tipo histológico, todo ello evaluado en un comité multidisciplinar de tumores.

5.4.4 Otras fuentes.

No procede.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad se han utilizado los resultados del ensayo pivotal, el informe EPAR y la ficha técnica.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de los fármacos del estudio, 488 recibieron pembrolizumab y 496 placebo.

Los EAs más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) en el grupo de pembrolizumab fueron fatiga, diarrea, prurito, artralgia, hipotiroidismo y erupción cutánea. Los EAs con mayor diferencia en los porcentajes entre los grupos de pembrolizumab y placebo (diferencia de riesgo de aproximadamente $\geq 10\%$) fueron hipotiroidismo (21,1% vs 3,6%), hipertiroidismo (11,9% vs 0,2%), prurito (22,7% vs 13,1%) y erupción cutánea (20,1% vs 10,7%).

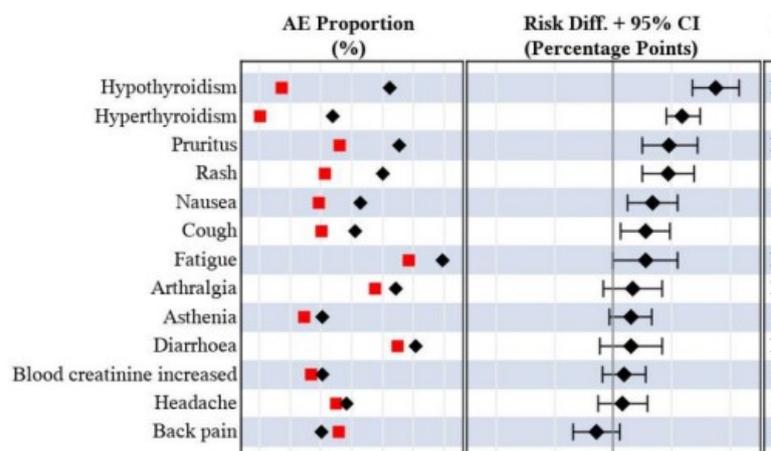


Figura 17. Análisis de los eventos adversos de cualquier grado más frecuentes por grupo. Keytruda EMA Assessment report (23).

Un 79,1% de los pacientes del brazo de pembrolizumab y un 53,4% de los pacientes del brazo de placebo presentaron un EA de cualquier grado relacionado con el tratamiento, es decir, atribuido a pembrolizumab o a placebo por el investigador. De estos fueron de grado 3 o 4 en el 18,9% de los pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 1,2% de los que recibieron placebo. No se produjeron muertes atribuibles a pembrolizumab o a placebo.

Los EAs que tuvieron una incidencia mayor o igual al 15% en alguno de los grupos fueron los siguientes: fatiga (20,3 % vs 14,3 %), prurito (18,6 % vs 11,3 %), hipotiroidismo (17,6 % vs 2,6 %), diarrea (15,8 % vs 10,3 %) y rash (15,0 % vs 7,3 %).

Se observaron EAs de grado ≥ 3 en un 32,4 % de los pacientes del grupo de pembrolizumab frente a un 17,7 % en el grupo placebo. En el brazo de pembrolizumab, los EAs que tuvieron una incidencia $\geq 1,6\%$ fueron: hipertensión (2,9%), incremento de ALT (2,3%), incremento de aspartato aminotransferasa (AST) (1,6%) y diarrea (1,6%).

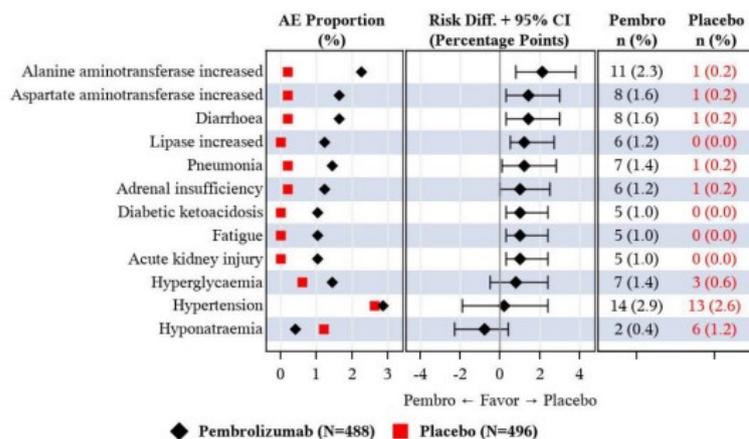


Figura 18. Análisis de los eventos adversos de grado ≥ 3 . Keytruda EMA Assessment report (23).

En la tabla se expone la incidencia comparada de eventos adversos, usando una ventana de seguridad de 30 días después de la última dosis recibida.

Tabla 6. Resultados de seguridad
 Referencia: T.K. Choueri et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021; 385:683-94 (24).

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pembrolizumab N=488 n (%)	Placebo N=496 n (%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Reacciones adversas de cualquier grado	472 (96,3%)	452 (91,1%)	-5,59% (-8,55% a -2,5%)	0,0002	-18 (-40 a -12)
-Fatiga	145 (29,7%)	120 (24,2%)	-5,52% (-11,06% a -0,01%)	0,05	-18 (-78 a -9)
-Diarrea	124 (25,4%)	111 (22,4%)			
-Prurito	111 (22,7%)	65 (13,1%)	-9,64% (-14,4% a -4,88%)	0,0001	-10 (-20 a -7)
-Artralgia	108 (22,1%)	93 (18,8%)			
-Hipotiroidismo	103 (21,1%)	18 (3,6%)	-17,48%(-21,45% a -13,5%)	0,0000	-6 (-7 a -5)
-Rash	98 (20,1%)	53 (10,7%)	-9,40% (-13,87% a -4,92%)	0,0000	-11 (-20 a -7)
-Nausea	80 (16,4%)	48 (9,7%)	-6,72% (-10,91% a -2,53%)	0,0017	-15 (-40 a -9)
-Tos	76 (15,6%)	50 (10,1%)	-5,49% (-9,66% a -1,33%)	0,0099	-18 (-78 a -10)
-Cefalea	69 (14,1%)	62 (12,5%)			
-Hipertiroidismo	58 (11,9%)	1 (0,2%)	-11,68%(-14,42% a -8,51%)	0,0000	-9 (-12 a -7)
-Astenia	50 (10,2%)	36 (7,3%)			
-Incremento de creatinina en sangre	50 (10,2%)	42 (8,5%)			
-Dolor de espalda	49 (10%)	64 (12,9%)			
-Vómitos	41 (8,4%)	28 (5,6%)			
-Estreñimiento	35 (7,2%)	40 (8,1%)			
-Disminución de apetito	35 (7,2%)	10 (2,0%)	-5,16% (-7,73% a -2,36%)	0,0001	-19 (-42 a -13)
-Dispepsia	31 (6,4%)	27 (5,4%)			
-Pirexia	31 (6,4%)	23 (4,6%)			
-Anemia	20 (4,1%)	18 (3,6%)			
Reacciones adversas de grado 3-4	158 (32,4 %)	88 (17,7 %)	-14,64% (-20,02% a -9,35%)	0,0000	-7 (-11 a -5)

-Hipertensión	14 (2,9%)	13 (2,6%)			
-Incremento ALT	11 (2,3%)	1 (0,2%)	-2,05% (-3,41% a -0,31%)	0,0034	-49 (-325 a -29)
-Incremento AST					
-Diarrea	8 (1,6%)	1 (0,2%)	-1,44% (-2,67% a 0,13%)	0,0179	-70 (753 a -37)
-Hiperglucemia					
-Neumonía	8 (1,6%)	1 (0,2%)	-1,44% (-2,63% a -0,24%)	0,0179	-70 (753 a -37)
-Insuficiencia adrenal	7 (1,4%)	3 (0,6%)			
-Incremento lipasa	7 (1,4%)	1 (0,2%)	-1,23% (-2,42% a 0,27%)	0,0313	-81 (366 a -41)
-Daño renal agudo	6 (1,2%)	1 (0,2%)			
-Cetoacidosis diabética	6 (1,2%)	0 (0,0%)	-1,23% (-2,25% a 0,20%)	0,0132	-81 (507 a -45)
-Fatiga	5 (1,0%)	0 (0,0%)	-1,02% (-1,99% a 0,33%)	0,0238	-98 (306 a -50)
-Colitis	5 (1,0%)	0 (0,0%)	-1,02% (-1,99% a 0,33%)	0,0238	-98 (306 a -50)
-Embolismo pulmonar	5 (1,0%)	0 (0,0%)	-1,02% (-1,99% a 0,33%)	0,0238	-98 (306 a -50)
-Vómitos	4 (0,8%)	0 (0,0%)	-0,82% (-1,74% a 0,45%)	0,0433	-122 (223 a -58)
-Dolor abdominal	3 (0,6%)	3 (0,6%)			
-Artralgia	3 (0,6%)	0 (0,0%)			
-Hipocalcemia	2 (0,4%)	1 (0,2%)			
-Hiponatremia	2 (0,4%)	2 (0,4%)			
-Neumonitis	2 (0,4%)	1 (0,2%)			
-Infección del tracto urinario	2 (0,4%)	6 (1,2%)			
-Anemia	2 (0,4%)	0 (0,0%)			
-Astenia	2 (0,4%)	3 (0,6%)			
-Dolor de espalda	1 (0,2%)	0 (0,0%)			
-Incremento alcalina fosfatasa en sangre	1 (0,2%)	1 (0,2%)			
-Disminución del apetito	1 (0,2%)	0 (0,0%)			
-Deshidratación	1 (0,2%)	0 (0,0%)			
	1 (0,2%)	0 (0,0%)			
	1 (0,2%)	0 (0,0%)			

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$

EVENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS (AEOSI)

Se consideran eventos adversos de especial interés aquellos eventos relacionados con el sistema inmunitario, y relacionados con la infusión de pembrolizumab.

Los más frecuentes fueron hipertiroidismo (11,0%), hipotiroidismo (21,1%), neumonitis (2,3%), insuficiencia adrenal (2,0%), diabetes mellitus tipo 1 (1,8%), colitis (1,6%), reacciones cutáneas graves (1,6%) y reacciones infusionales (1,4%).

Los más frecuentes de grado 3-4 fueron: diabetes mellitus tipo 1 (1,8%), reacciones cutáneas graves (1,6%), insuficiencia adrenal (1,2%), colitis (1%), hepatitis (0,8%) y neumonitis (0,8%).

MUERTES

La incidencia de muertes atribuidas a los fármacos de estudio según el investigador (en un periodo de hasta 90 días tras la última dosis administrada del fármaco) fue la siguiente:

- ✓ brazo pembrolizumab: 2 muertes (0,4%)
- ✓ brazo placebo: 1 muerte (0,2%)

INTERRUPCIONES RELACIONADAS CON EVENTOS ADVERSOS

En un 20,7% de los pacientes incluidos en el grupo de pembrolizumab y en un 2,0% de los pacientes del grupo placebo, el tratamiento fue interrumpido debido a EAs relacionados con su administración. Los EAs más frecuentemente relacionados con la interrupción en el brazo de pembrolizumab fueron: incremento de ALT (1,6%), insuficiencia adrenal (1,0%) y colitis (1,0%). Los EAs grado $\geq 3-5$ fueron responsables de la interrupción del tratamiento en un 10% y en un 1% de los pacientes tratados con pembrolizumab y placebo, respectivamente.

SEGURIDAD EN GRUPOS ESPECIALES DE POBLACIÓN

La incidencia de EAs se incrementó con la edad. Comparando los pacientes con edades > 0 o < 65 años, la mayor diferencia se observó en la tasa de interrupción del tratamiento por EAs (17,7 % vs 27,1 %). Esta diferencia fue más acentuada en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 75 y 84 años (44,4 %). También se observó una incidencia mayor de EAs de grado ≥ 3 para los pacientes del grupo de edad anterior comparado con los pacientes más jóvenes. Estos datos sugieren una peor tolerancia en pacientes > 75 años, aunque el número de pacientes incluidos era pequeño (n= 43).

En pacientes con ECOG 1, se observó una mayor incidencia de EAs grado 3-4. También fue mayor el número de pacientes con ECOG 1 en los que se tuvo que interrumpir el tratamiento respecto a los que tenían un mejor ECOG (27,8% vs 19,5%).

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No disponemos de ensayos clínicos comparativos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

El conjunto de datos de seguridad que respalda la nueva indicación de pembrolizumab en monoterapia como adyuvante en el tratamiento de CCR posterior a la nefrectomía está derivado de 488 participantes que recibieron Pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-564 (KN564) recibieron pembrolizumab y 496 que recibieron placebo. Además, se incluyeron para la comparación los datos de seguridad de referencia de monoterapia de pembrolizumab en diferentes neoplasias (N= 5.884).

Estos datos demuestran que no se han producido cambios clínicamente significativos del conjunto de datos de seguridad de referencia, lo que respalda la consistencia de los datos de seguridad de pembrolizumab en todas las indicaciones (23).

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, en modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de la pérdida fetal. Estos resultados indican un posible riesgo, de acuerdo con su mecanismo de acción, de que la administración de pembrolizumab durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluido aumento de las tasas de abortos o de fetos nacidos muertos. Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G4 (IgG4) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, siendo una IgG4, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con pembrolizumab.

Lactancia

Se desconoce si pembrolizumab se excreta en la leche materna. Dado que se sabe que los anticuerpos se pueden excretar en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pembrolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de pembrolizumab sobre la fertilidad. No hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos, de acuerdo con los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pembrolizumab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años excepto en pacientes pediátricos con melanoma o linfoma de Hodgkin clásico.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinética con pembrolizumab. Como pembrolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas. Otras formas de interacción por inmunosupresión sistémica: Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab. Sin embargo, se puede usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Reacciones asociadas a la perfusión

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en pacientes que recibieron pembrolizumab. Por reacciones a la perfusión de Grados 3 o 4, se debe detener la perfusión y pembrolizumab se debe suspender definitivamente. Los pacientes con reacción a la perfusión de Grados 1 o 2 pueden seguir recibiendo pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos.

Monitorización de efectos adversos

Se debe de monitorizar los signos y síntomas de neumonitis, colitis, hepatitis (cambios en la función hepática, como aumento de las transaminasas, bilirrubina...) nefritis, endocrinopatías, disfunción renal (cambios de la función renal y creatinina) y función tiroidea (utilizando el reemplazo en caso necesario). También hay que vigilar a los pacientes en caso de sospecha de reacciones cutáneas graves.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Para realizar los cálculos de costes se utilizaron los datos de dosis empleadas en el ensayo clínico KEYNOTE-564. Para Pembrolizumab se empleó una dosis fija de 200 mg cada 3 semanas durante 17 ciclos (aproximadamente un año).

Tabla 7. Análisis de Costes de la terapia con el medicamento	
	Medicamento
	Pembrolizumab
Precio unitario (PVL+IVA)	3.566€ vial 100 mg (35,66 €/mg)
Posología	200 mg cada 3 semanas
Coste ciclo	7.132 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	121.244 € (17ciclos)
Costes directos asociados*	117,76 € (17 administraciones:2.001,92 €)
Coste global o coste global tratamiento/año	123.246 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia (vigilancia activa)	123.246 €
*Costes directos asociados: Coste medio preparación mezclas intravenosas (MIV) SF 6,83 €. Coste medio administración en Hospital de Día:110,93 €	

Se ha realizado un análisis de sensibilidad utilizando un posible descuento del 72 %. Como resultado de este análisis obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 8. Análisis de sensibilidad de los costes de la terapia con el medicamento	
	Medicamento
	Pembrolizumab
Precio unitario (PVL+IVA) *	997,97 € vial 100 mg (9,98 €/mg)
Posología	200 mg cada 3 semanas
Coste ciclo	1995,94 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	33.930,98 € (17ciclos)
Costes directos asociados	117,76 € (17 administraciones: 2.001,92 €)
Coste global o coste global tratamiento/año	35.933 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	35.933 €
* Incluido el descuento del 7,5% aplicable según RD 8/2010	
**Costes directos asociados: Coste medio preparación MIV SF 6,83 €. Coste medio administración en Hospital de Día: 110,93 €	

7.2 Evaluaciones económicas publicadas

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas

Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE, Embase y las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) utilizando los siguientes descriptores: “pembrolizumab”, “renal” “adyuvant” y “cost”, obteniendo como resultado el artículo publicado por Sharma V et al (43). Además se dispone de la evaluación económica realizada por el CADTH como parte de su informe de posicionamiento (38).

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas

Tabla 9. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada
Referencia: Sharma V et al. Cost-effectiveness of Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy for High-risk Renal Cell Carcinoma: Insights for Patient Selection From a Markov Model. J Urol 2023;209(1):89-98 (43).

- **Tipo de estudio:** Coste-efectividad
 - **Fuente de datos:** Ensayo clínico KEYNOTE-564, modelo de Markov
 - **Perspectiva:** Medicare
 - **Población del escenario base:** Pacientes con cáncer renal sometidos a nefrectomía parcial o radical y características de alto riesgo. Datos clínicos del ensayo pivotal KEYNOTE-564.
 - **Variabes principales de resultado:** Años de vida ajustados por calidad (AVAC), Razón de Coste Eficacia Incremental (ICER), Beneficio Monetario Neto (BMN).
 - **Horizonte temporal:** 5 años
 - **Costes incluidos en el estudio:** Coste tratamientos y manejo de efectos adversos expresados en dólares americanos
 - **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.:** 3%
 - **Valores de utilidad considerados:** el valor de utilidad promedio para la supervivencia de cáncer renal sin progresión o toxicidad es de 0,90, la puntuación de referencia para toxicidad menor (diarrea leve) fue 0,80, toxicidad mayor (neumonía) 0,71 y para progresión (metástasis) 0,75.
 - **Análisis de sensibilidad:** se realizó un análisis de sensibilidad univariante y otro probabilístico.
 - **Conflicto de interés:** Los autores no tienen conflicto de intereses a revelar

COSTES (1)	Pembrolizumab	Placebo	Incrementos (2)
Coste del fármaco (por ciclo)	10,278 \$	-	Coste incremental del fármaco 10,278 \$
EFFECTOS (1)	Pembrolizumab	Placebo	Incrementos (2)
AVACs ganados	3,80 AVACs	3,50 AVACs	Incremento AVACs por paciente 0,30 AVACs
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)			CEI
Caso base			326.534 \$/ AVAC

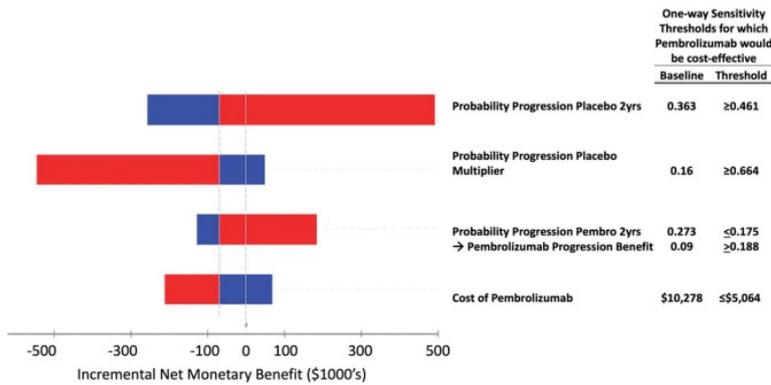
(1) Presentar los datos expuestos en la publicación. Si en las publicaciones se dispone de otro tipo de resultados o evaluaciones, la tabla se adaptará a los mismos.
 (2) Diferencia entre fármaco A y fármaco B
 (3) Coste del tratamiento con el fármaco de estudio y con el fármaco de referencia presentados en el estudio
 (4) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio
 (5) Relación AVACs/AVGs

Con un horizonte temporal de 5 años, el tratamiento adyuvante con pembrolizumab tras nefrectomía de los pacientes con CCR de riesgo alto, resultaría en un aumento de 0,3 AVAC con un coste adicional de 99.484 \$ en relación con placebo. Estos datos se traducen en un ICER de 326.534 \$, lo que indica que el tratamiento con pembrolizumab adyuvante no es coste-efectivo con un umbral de disposición a pagar de 100.000 \$/AVAC. Sin embargo, cuando la SLP y la SG se extrapolan a un horizonte de 15 años, el tratamiento de pembrolizumab en adyuvancia en carcinoma renal es coste efectivo con un ICER de 89.802 \$.

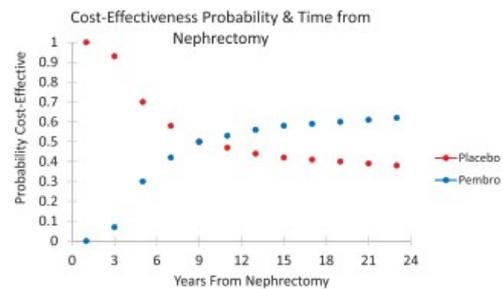
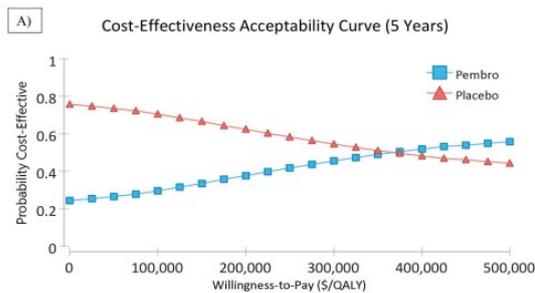
En el análisis de **sensibilidad univariante**, se observó que pembrolizumab adyuvante podría ser coste-efectivo a los 5 años si:

- 1) El coste era inferior a 5.064 \$ por ciclo (precio inicial considerado= 10.278 \$);
- 2) si a los 5 años el riesgo de progresión era un 18,8 % mayor con placebo que con pembrolizumab (base = 9 %) ó
- 3) la extrapolación en la mejora de la progresión con pembrolizumab aumentaba entre 2-5 años, reflejado por un aumento del multiplicador de progresión de 0,16 a al menos 0,66 durante este tiempo.

Así, el modelo fue sensible al precio de pembrolizumab y a su mejora en la SLE (eventos) (lo que a su vez podría determinar la diferencia en SG).



En el análisis de sensibilidad **probabilístico** se determinó que pembrolizumab era coste-efectivo a los 5 años en el 29 % de los pacientes simulados con un umbral de 100.000\$. A los 5 años, se requeriría un umbral de disposición a pagar de alrededor de 300.000 \$ para que pembrolizumab adyuvante se considerase coste-efectivo. Se identificó que, utilizando las extrapolaciones basales y un umbral de 100.000 \$/AVAC, pembrolizumab en adyuvancia en carcinoma renal sería coste-efectivo en horizontes temporales superiores a 10 años.



Utilizando el HR de 0,68 obtenido en el ensayo KEYNOTE-564 en la variable principal SLE y la diferencia en el riesgo de progresión a los 5 años de un 18,8 %, identificado para ser coste-efectivo a los 5 años; se estima que pembrolizumab adyuvante sería coste-efectivo en aquellos pacientes en los que el riesgo de progresión a los 5 años sea > 59 %.

Las limitaciones de este estudio fueron:

- El modelo se basó en extrapolaciones optimistas de que la diferencia de 2 años en la SLP observada en KEYNOTE-564 estaría presente a los 5 años, lo que introduciría un sesgo a favor del pembrolizumab.
- Son necesarios los datos maduros a 5 años de KEYNOTE-564 para confirmar los hallazgos.
- Los resultados no serían aplicables a algunos pacientes de riesgo alto que no se incluyeron en el ensayo KEYNOTE-564, como los pacientes con cargas metastásicas más elevadas que como resultado de la cirugía no quedaban libres de metástasis
- Existen limitaciones de la precisión con las que son medidos los valores de utilidad.

El CADTH ha realizado un análisis de coste-utilidad utilizando un modelo de Markov. Con un horizonte temporal de 41,6 años, la administración de pembrolizumab adyuvante se asoció con un ICER de 93.053 en dólares canadienses \$ en comparación con la observación (costes incluidos= 79.750 \$; AVAC= 0,86). Para que pembrolizumab sea coste-efectivo en comparación con el seguimiento rutinario en un umbral de disposición a pagar de 50.000 \$ por AVAC, se requiere una reducción del precio de pembrolizumab del 26 %.

Como limitaciones el CATDH expone las siguientes:

- Los datos de SLE y SG son inmaduros (14 de junio de 2021). El promotor asume que hay una correlación entre la SLE y la SG basado en datos retrospectivos, pero también existen datos que no correlacionan ambas variables, es por ello que la asociación entre las 2 variables no está establecida y hay dudas de si el beneficio en SLE se trasladará a beneficio en SG.
- El promotor asume que el beneficio del pembrolizumab será mantenido en el tiempo de forma indefinida tras 1 año de tratamiento, esta opinión no es compartida por el CADTH tras revisión de las curvas de KM.
- El modelo no considera la posibilidad de curación tras la nefrectomía, lo cual no está alineado con el desarrollo normal de la enfermedad.
- El modelo sobrestima la supervivencia de los pacientes que desarrollan metástasis a distancia.

7.3 Evaluación económica de elaboración propia

7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios

En el análisis preespecificado (IA1) realizado a los 24 meses no se había alcanzado la mediana de la SLE, ni de la SG, siendo especialmente inmadura esta última. Se realizó una estimación de la SLE a los 12, 18 y 24 meses, mostrando una diferencia en la proporción de pacientes que estaban vivos y sin recurrencia de entre el 9-10 %. Utilizando estos datos se obtendría un CEI que se analiza en la siguiente tabla:

Tabla 10. Coste Eficacia Incremental (CEI)								
Variables continuas								
	Variable evaluada		Pembrolizumab	Placebo	RAR (IC 95 %)	NNT (IC 95 %)	Coste incremental	CEI (IC 95 %)
KEYNOTE -564	Principal	SLE a los 12 meses	85,7%	76,2%	9,5% (5-14)	11 (7 a 21)	123.246 €	1.355.706€ (862.722€ a 2.588.166€)
		SLE a los 18 meses	81,5%	71,9%	9,6% (4-15)	10 (7-23)	123.246 €	1.232.460€ (862.722€ a 2.834.658€)
		SLE a los 24 meses	77,3%	68,1%	9,2% (4-15)	11 (7-27)	123.246 €	1.355.706€ (862.722€ a 3.327.642€)
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1								

Posteriormente, a instancias de las agencias reguladoras se realizó una actualización de los datos con un seguimiento adicional de 6 meses (14 de junio de 2021). En esta actualización tampoco se había alcanzado la mediana de la SLE ni de la SG. A los 30 meses (análisis post-hoc), la proporción de pacientes que estaban vivos y no presentaban una recurrencia era del 75,2 % y del 65,5% en el brazo de pembrolizumab y placebo, respectivamente.

En los pacientes con CCR, que se consideran curados tras la nefrectomía, el mayor riesgo de recurrencia se produce durante los 5 años posteriores a la realización de la cirugía. Consideramos adecuado utilizar los datos aportados en el análisis actualizado para el cálculo del CEI, que corresponderían a un mayor seguimiento y en el que se habrían producido aproximadamente el 85 % de los eventos planeados para el análisis final de la variable principal (SLE).

Tabla 11. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Variables continuas

		Variable evaluada	Pembrolizumab	Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC 95 %)
KEYNOTE-564	Principal	SLE a los 30 meses	75,2%	65,5%	9,7% (4-15)	10 (7 a 25)	123.246€	1.232.460 € (862.722 € a 3.081.150 €)

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos actualizados del ensayo KEYNOTE- 564 en junio de 2021, el coste adicional estimado para que un paciente esté vivo y libre de recurrencia a los 30 meses sería de 1.232.460 €, aunque este coste también es compatible con un CEI entre 862.722 € y 3.081.150 €.

7.3.4. Análisis de sensibilidad

Adicionalmente, realizamos un análisis de sensibilidad contemplando el supuesto caso de una reducción del PVL de pembrolizumab un 72 % con relación a la financiación de nuevas indicaciones.

Datos iniciales

Tabla 12. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Variables continuas

		Variable evaluada	Pembrolizumab	Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
KEYNOTE-564	Principal	SLE a los 12 meses	85,7%	76,2%	9,5% (5-14)	11 (7 a 21)	35.933 €	395.263 € (251.531 € a 754.593 €)
		SLE a los 18 meses	81,5%	71,9%	9,6% (4-15)	10 (7-23)	35.933 €	359.330 € (251.531 € a 826.459 €)
		SLE a los 24 meses	77,3%	68,1%	9,2% (4-15)	11 (7-27)	35.933 €	395.263 € (251.531 € a 970.191 €)

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Datos actualizados

Tabla 13. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Variables continuas

		Variable evaluada	Pembrolizumab	Placebo	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
KEYNOTE-564	Principal	SLE a los 30 meses	75,2%	65,5%	9,7% (4-15)	10 (7 a 25)	35.933€	359.330 € (251.531 € a 898.325 €)

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos actualizados del ensayo KEYNOTE- 564 en junio de 2021, el coste adicional estimado para que un paciente esté vivo y libre de recurrencia a los 30 meses sería de 359.330 €, aunque este coste también es compatible con un CEI entre 251.531 € a 898.325 €.

Este tipo de análisis de coste eficacia incremental en el contexto adyuvante tiene sus limitaciones y no reflejaría todo el beneficio ofrecido por pembrolizumab. Para evitar esto deberían realizarse otro tipo de aproximaciones, que sin embargo exceden del contenido de este informe.

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud

7.4.1. Estimación de la población diana

Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada

Tabla 14. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada

Fármaco e indicación: Pembrolizumab, tratamiento adyuvante en adultos con CCR con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.

Escenario:

Ámbito y horizonte temporal: Estatal. En general el horizonte temporal recomendado es de 1 año.

Estimación: Resumen del método y referencias principales. A pie de tabla especificar con detalle.

Ámbito	Hospital, área sanitaria, comunidad autónoma, etc.
0. Población de referencia (habitantes)	47.435.597
A. Población con la enfermedad	8.048
B. Población con CCR células claras: 85 % de los CCR	6.840
B. Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento: 75 % enfermedad localizada	5.130
C. Población con las condiciones de uso establecidas: 63,4 % pacientes con CCR M0 con riesgo intermedio y alto según escala UISS	3.252
D. POBLACION DIANA.	3.252

Observaciones: No se han incluido los pacientes con M1 NED, en el estudio representaban un 6% de los pacientes incluidos por no disponer de ese dato.

Referencias:

- (A) Referencia: INE (44)
- (B) Referencias (1,2)
- (C) Referencia SEOM. Las cifras del cáncer en España. (7)
- (D) Referencia: Uptodate (2)
- (E) Referencia: Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study (45)

Se estima que el número de en pacientes diagnosticados de CRR, tras nefrectomía de riesgo intermedio-alto de recurrencia candidatos a tratamiento con pembrolizumab es de 3.252 pacientes al año en el ámbito estatal.

7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario

En el estudio realizado por el CADTH (38) se expone que, en la indicación solicitada, el impacto presupuestario esperado de financiar pembrolizumab para el tratamiento adyuvante del CCR de riesgo intermedio-alto y alto sería de 5.452.069 \$ en el primer año, 26.377.162\$ en el segundo año y 41.832.259 \$ en el tercer año, con un impacto presupuestario a los tres años de 73.661.491 \$. El impacto presupuestario estimado es muy sensible a los cambios en la dosis utilizada (dosis fija cada 3/6 semanas o dosis basada en el peso del paciente) y el aprovechamiento de viales.

7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud

7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal

Tabla 15. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

N.º anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de SLE entre tratamientos	Impacto económico	Unidades de eficacia
3.252	123.246 €	10 % (4% a 15%) NNT 10 (7 a 25)	400.795.992 €	325 (130 a 488)

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados un total de 3.252 pacientes con pembrolizumab adyuvante. El coste adicional a nivel estatal podría ascender a **400.795.992 €**. El beneficio global que se obtendrá podría ser de 325 pacientes vivos y sin recurrencia de la enfermedad.

Análisis de sensibilidad (considerando un PVL un 72 % inferior)

Tabla 16. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

N.º anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de SLE a los 30 meses entre tratamientos	Impacto económico	Unidades de eficacia
3.252	35.933 €	10% (4% a 15%) NNT 10 (7 a 25)	116.854.116 €	325 (130 a 488)

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados un total de 3.252 pacientes con pembrolizumab adyuvante. El coste adicional estatal será de **116.854.116 €**. El beneficio global que se obtendrá será el mismo que el estimado en el caso base.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Pembrolizumab

- Se debe de administrar mediante perfusión intravenosa lenta durante 30 minutos cada 3 semanas. Se debe de administrar en el hospital de día.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)
- La preparación de la perfusión se debe realizar en una campana de flujo laminar empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos, garantizando una manipulación estéril.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No procede.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) EFICACIA

La eficacia de pembrolizumab adyuvante en pacientes con CCR de riesgo intermedio-alto y alto tras nefrectomía ha sido evaluada en el ensayo KEYNOTE-564, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y con bajo riesgo de sesgos. La variable principal del estudio fue la SLE y una de las variables secundarias, la SG.

En el análisis intermedio preespecificado, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 24 meses, no se había alcanzado la mediana de la SLE (HR: 0,68; IC 95 %: 0,53 a 0,87; $p=0,0010$). Se obtuvo una diferencia absoluta de SLE del 9,5 % a los 12 meses que se mantuvo en el tiempo con una diferencia del 9,2% a los 24 meses. Con un seguimiento adicional de 6 meses, se obtuvo un resultado similar en la SLE (HR = 0,63; IC 95 %: 0,50-0,80). La proporción estimada de pacientes vivos y sin recurrencia en este análisis fue del 75,2 % para pembrolizumab y 65,5 % para placebo (RAR: 9,7 %) con un NNT: 10 (7 a 25).

No se ha podido demostrar un impacto estadísticamente significativo en términos de SG probablemente condicionado por los escasos eventos ocurridos. Los datos de SG eran muy inmaduros en el primer análisis realizado (24 meses), con 51 muertes que representaban el 26% de los eventos planeados para el análisis final. La mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los grupos, estimándose un HR: 0,52 (IC 95 %: 0,31-0,86). En la actualización realizada con 6 meses de seguimiento adicionales, se habían producido 66 muertes, un 33% de las planeadas para el análisis final (200 eventos). La proporción estimada de pacientes que estaban vivos fue del 95,7 % y del 91,4 %, para pembrolizumab y placebo, respectivamente. No se alcanzó el nivel de significación estadística preestablecido ($p=0,000095$).

En cuanto a los subgrupos, se confirmó un mayor beneficio en la variable SLE en los pacientes con M1 NED respecto a los M0, aunque el grupo M1 NED era muy minoritario (58 pacientes), por lo que no se podrían sacar conclusiones sólidas. Se observó interacción estadística entre los dos grupos ($p=0,044$). No se observaron diferencias en SLE en función del nivel de expresión de PD-L1.

No se observó una disminución significativa en la calidad de vida en los pacientes tratados con pembrolizumab según las escalas de medición aplicadas.

B) SEGURIDAD

En el ensayo pivotal KEYNOTE-564, el perfil de seguridad de pembrolizumab observado parece estar en línea con el perfil de seguridad conocido de la inmunoterapia y el observado en otros ensayos clínicos realizados con pembrolizumab en monoterapia. La incidencia de EAs fue mayor con pembrolizumab para todos los grados. Los EAs más frecuentes de cualquier grado (incidencia ≥ 20 %) en el brazo de pembrolizumab fueron fatiga, diarrea, prurito, artralgia, hipotiroidismo y erupción cutánea. Los EAs de grado ≥ 3 más frecuentes (incidencia $\geq 1,6\%$) fueron hipertensión, aumento de ALT y AST y diarrea.

Los eventos adversos de especial interés (AEOSI) más frecuentes fueron hipertiroidismo (11,0 %), hipotiroidismo (21,1 %), neumonitis (2,3 %), insuficiencia adrenal (2,0 %), diabetes mellitus tipo 1 (1,8 %), colitis (1,6 %), reacciones cutáneas graves (1,6 %) y reacciones infusionales (1,4 %). Los AEOSI de grado 3-4 más frecuentes fueron: diabetes mellitus tipo 1 (1,8 %), reacciones cutáneas graves (1,6 %), insuficiencia adrenal (1,2 %), colitis (1 %), hepatitis (0,8 %) y neumonitis (0,8 %). Respecto de la toxicidad inmunomediada conocida de pembrolizumab, no se han mostrado nuevos eventos, ni frecuencias de aparición diferentes a las conocidas.

C) ADECUACIÓN

Se requiere que la preparación de pembrolizumab se realice en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad manteniendo las precauciones necesarias para la manipulación segura de los agentes quimioterápicos intravenosos y garantizando unas condiciones de esterilidad. Requiere de su conservación en nevera (entre 2°C y 8°C). La administración intravenosa será en Hospital de día cada 3 semanas mediante una perfusión de 30 minutos.

D) EVALUACIÓN ECONÓMICA

El coste incremental del tratamiento con pembrolizumab es de 123.246 € por paciente. El análisis de sensibilidad realizado, considerando una reducción del precio de pembrolizumab del 72%, llevaría a un coste incremental de 35.933 € por paciente.

El coste eficacia incremental estimado a los 30 meses para que un paciente este vivo y sin recurrencia sería de 1.232.460 € (862.722 € a 3.081.150 €), que en el análisis de sensibilidad se vería reducido hasta 359.330 € (251.531 € a 898.325 €).

Se estima que durante un año se tratarán 3.252 pacientes con pembrolizumab adyuvante. El coste adicional a nivel nacional será de 400.795.992 €. El beneficio global que se obtendrá será de 325 pacientes vivos y sin recurrencia de la enfermedad. Si se redujeran los costes del tratamiento un 72%, el coste adicional estatal será de 116.854.116 €.

9.2 Decisión

Pembrolizumab está incluido en la prestación farmacéutica con la siguiente restricción a la indicación autorizada: en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma renal de células claras

- con riesgo intermedio/alto y alto tras nefrectomía y
- en los pacientes M1 NED, tras la nefrectomía y la resección de las lesiones metastásicas.

Se incluye en la GFT con la categoría D.1:

- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Se incluye para pacientes que cumplan los siguientes criterios:

1) Confirmación histológica de carcinoma de células renales (CCR) de células claras con o sin hallazgos sarcomatoides.

2) Tener un CCR de riesgo intermedio-alto, riesgo alto o M1 sin evidencia de enfermedad (NED) según lo definido por la clasificación TNM y los grupos de riesgo de Fuhrman:

a) CCR de riesgo intermedio-alto

- pT2, grado 4 o sarcomatoide, N0, M0
- pT3, cualquier grado N0, M0

b) CCR de riesgo alto

- pT4, cualquier grado N0, M0
- pT cualquier estadio, cualquier grado N+, M0

c) CCR M1 NED: pacientes que presentan no solo el tumor renal primario sino también metástasis sólidas, aisladas y de tejidos blandos que pueden resecaadas completamente en uno de los siguientes supuestos: en el momento de la nefrectomía o ≤ 1 año después de la nefrectomía.

3) No haber recibido tratamiento sistémico previo para CCR avanzado (excepto nefrectomía o metastasectomía).

4) Haberse sometido a una nefrectomía parcial nefroprotectora o radical completa (y resección completa de la(s) lesión(es) metastásica(s) en participantes M1 NED).

9.4 Plan de seguimiento

El tratamiento con pembrolizumab 200 mg en perfusión intravenosa cada 3 semanas debe ser mantenido durante un año o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable, aquello que ocurra antes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, de-Velasco G, Beato C, Chirivella I et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). *Clinical and Translational Oncology* 2020; 22:256–269.
2. Atkins MB. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma. [Monografía en Internet]]. Waltham (MA): UpToDate 2022 [acceso 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Anido Herranz U, González del Alba A. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer renal [Monografía Internet]. [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal>
4. International Agency for Research of Cancer (WHO). Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020 [Internet]. [acceso 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
5. ECIS - European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality. [Internet]. [acceso el 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706-20.
7. SEOM LAS CIFRAS DEL CANCER EN ESPANA2022 [Monografía Internet]. [acceso 20 de octubre de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
8. Singh A, Singh I, Singh N, Puzanov I. Optimal Management of First-Line Advanced Renal Cell Carcinoma: Focus on pembrolizumab. *OncoTargets and Therapy* 2020;13: 4021–4034.
9. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387 (10032): 2008–2016.
10. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017; 3 (9): 1249–1252.
11. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375 (23): 2246–2254.
12. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, Pandha HS, George DJ, Patel A et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol* 2018; 73 (1): 62–68.
13. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AW, Smith B, Kaplan R et al. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: results from the SORCE randomized phase III intergroup trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (34): 4064-4075.
14. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (35): 3916-3923.

15. Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M et al. Adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma: final overall survival analysis of the phase 3 PROTECT trial. *Eur Urol* 2021; 79 (3): 334–338
16. Gross-Goupil M, Kwon T, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo S et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018; 29 (12): 2371–2378.
17. Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, Stein MN, Meng MV, Alva AS et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10407):1043-1051.
18. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400(10358):1103-1116.
19. Allaf M, Kim S, Harshman L, McDermott D, Master V, Signoretti S et al. LBA67 Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Ann Oncol* 2022; 33 (SUPPLEMENT 7): S1432-S1433.
20. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O et al. 2023a. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401 (10379): 821–832.
21. Oza B, Frangou E, Smith B, Bryant H, Kaplan R, Choodari-Oskooei B et al. RAMPART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. *Contemp Clin Trials* 2021; 108:106482.
22. Ficha Técnica Keytruda®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [acceso 20 de octubre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
23. Keytruda EMA Assessment report: Keytruda extension of indication in adjuvant renal cell carcinoma. [Internet]. [acceso 20 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0108-epar-assessment-report-variation_en.pdf
24. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):683-694.
25. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(9):1133-1144.
26. Gyawali B and Booth C. Disease-Free Survival as a Clinical Trial Endpoint. Does It Matter, and to Whom?. *Asco Daily News* November 10, 2021.

27. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms [Internet]. [acceso 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>
28. Riaz IB, Faridi W, Husnain M, Malik SU, Sipra QUAR, Gondal FR, Xie H, Yadav S, Kohli M. Adjuvant Therapy in High-Risk Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2019;94(8):1524-1534.
29. Riaz IB, Sipra QUAR, Naqvi SAA, He H, Siddiqi R, Islam M, et al. Quantifying absolute benefit for adjuvant treatment options in renal cell carcinoma: A living interactive systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 175: 103706.
30. Riveros C, Huang E, Ranganathan S, Klaassen Z, Rini B, Wallis CJD et al. Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJUI* 2023; 131(5):553-561.
31. Bolek H, Ürün Y. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: A systematic review of current landscape and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 192:104144.
32. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(12):1511-1519.
33. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol* 2022;82(4):399-410.
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer Version 2.2024 — January 3, 2024. [Monografía Internet]. [acceso 8 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
35. REvalMed SNS Comisión Permanente de Farmacia. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO. PT 101-2023/V1/14022023. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento adyuvante del cáncer renal. [Monografía Internet]. [acceso 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-101-2023-Keytruda-C.Renal.pdf>
36. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA830]. [Monografía Internet]. [acceso 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta830>
37. Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®). [Monografía Internet]. [acceso 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7141/pembrolizumab-keytruda-rcc-final-sept-2022-for-website.pdf>
38. CADTH. Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma — Details [Monografía Internet]. [acceso 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-renal-cell-carcinoma-details>
39. HAS Haute Autorité de Santé. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Carcinome à cellules rénales. [Monografía Internet]. [acceso 8 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3478134/fr/keytruda-pembrolizumab-carcinome-a-cellules-renales

40. Saleh K, Kordahi M, Felefly T, Kourie HR, Khalife N. Pembrolizumab: first adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma? *Future Oncol* 2022;18(5):519-522.
41. Toribio-Vázquez C, Martínez-Piñeiro L. Re: Pembrolizumab Versus Placebo as Post-nephrectomy Adjuvant Therapy for Clear Cell Renal Cell Carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month Follow-up Analysis of a Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2023; S0302-2838(23)03217-7.
42. Grobet-Jeandin E, Pinar U, Rouprêt M. Re: Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy in Renal-cell Carcinoma. *Eur Urol* 2022; 82(3):330.
43. Sharma V, Wymer KM, Joyce DD, Moriarty J, Khanna A, Borah BJ et al. Cost-effectiveness of Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy for High-risk Renal Cell Carcinoma: Insights for Patient Selection From a Markov Model. *J Urol* 2023; 209(1):89-98.
44. INEbase / Demografía y población /Cifras de población y Censos demográficos /Cifras de población / Últimos datos [Internet]. INE. [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dynqs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
45. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A et al. Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3316-3322.

11. ANEXOS

APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.

Tabla 5.2.b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive adjuvant pembrolizumab or placebo after nephrectomy, with or without metastasectomy. Randomization was stratified according to metastatic status on the basis of the investigator's review (M0 [no metastasis] vs. M1 NED). Within the M0 subgroup, randomization was further stratified according to the Eastern Cooperative Oncology Group performance status score (0 vs. 1; scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability) and geographic location (United States vs. outside the United States).	Ensayo aleatorizado método definido	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS). T	Método definido	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Phase 3, randomized, double-blind, international trial	Doble cegamiento	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	An independent, external data and safety monitoring committee oversaw the trial and assessed efficacy and safety at the time of the prespecified interim analysis.	Comité evaluador independiente	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	An independent, external data and safety monitoring committee oversaw the trial and assessed efficacy and safety at the time of the prespecified interim analysis	Comité evaluador independiente	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	A total of 1406 patients at 213 sites in 21 countries underwent screening for trial eligibility. Among the 412 excluded patients, the most common reasons for screening failure were the presence of baseline disease according to the investigator's assessment (in 37.9% of the excluded patients), not meeting the protocol-defined criteria for intermediate-to-high or high risk or M1 NED (in 16.0%), and withdrawal of consent during screening (in 15.8%). A total of 994 patients were randomly assigned to receive either adjuvant pembrolizumab (496 patients) or placebo (498 patients) (intention-to-treat population). A total of 488 patients received at least one dose of pembrolizumab, and 496 received at least one dose of placebo (as-treated population). In the pembrolizumab group, 61.1% of the patients completed the full 17 cycles of trial treatment: 38.9% of the patients discontinued the trial regimen, with the most common reason being an adverse event (in		Bajo riesgo

	21.3%), followed by disease recurrence (in 10.5%). In the placebo group, 73.6% of the patients completed the full 17 cycles; 26.2% of the patients discontinued the trial regimen, with the most common reason being disease recurrence (in 20.4%).		
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se describen resultados para todas las variables descritas en el método del ensayo (en el apéndice de la publicación).	No se aprecia una notificación selectiva	Bajo riesgo
Otros sesgos			

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** María del Valle Sánchez-Matamoros Piazza¹, Rocío Gavira Moreno².

– **Institución en la que trabaja:**

Hospital San Juan de Dios de Sevilla¹
 Hospital Universitario Jerez de la Frontera²

– **Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

XNO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

XNO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA

**MARÍA DEL VALLE SÁNCHEZ-M. PIAZZA
 ROCÍO GAVIRA MORENO**

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Rocío Gavira Moreno

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Gonzalo Nocea Pulfer Director Outcomes Research Merck Sharp & Dohme de España S.A.	<p>Apartado 7.1.: "Coste tratamiento. Coste incremental".</p> <p>Para calcular el coste tratamiento completo con pembrolizumab como tratamiento adyuvante se ha tenido en cuenta la duración de tratamiento máxima según ficha técnica de 17 ciclos.</p> <p>Consideramos que sería más ajustado utilizar la duración de tratamiento media con pembrolizumab del ensayo KEYNOTE-564, tal y como recomiendan las guías GENESIS. En el KEYNOTE-564, pembrolizumab tuvo una media de 13,5 administraciones, que nos llevaría al coste real del impacto sobre los recursos del SNS del uso de pembrolizumab en el entorno adyuvante.</p> <p>Propuesta alternativa: por tanto, se sugiere actualizar los cálculos correspondientes a las tablas 7 y 8 del informe incluyendo como caso base el coste de tratamiento completo utilizando la duración media de tratamiento de 13,5 ciclos para pembrolizumab y adicionalmente incluir el coste tratamiento máximo por pacientes correspondiente a los 17 ciclos según FT, que se corresponderían con la duración máxima posible del tratamiento adyuvante con pembrolizumab.</p>	<p>Se desestima la alegación. Consideramos que la utilización del número medio de ciclos también es una alternativa razonable; sin embargo, creemos que cálculo del coste del tratamiento estimado mediante la dosis máxima prevista se acerca más a la práctica clínica asistencial. En unas condiciones ideales de EC en los que tanto las progresiones como las toxicidades están monitorizadas de acuerdo con un protocolo rígido y previamente establecido es posible que la duración media no sea de 17 ciclos; en la práctica asistencial es posible que esto no sea así. Es especialmente llamativo en este ensayo, el elevado número de pacientes que no completan el tratamiento, aproximadamente un 40%, y en los que se suspende el tratamiento por efectos adversos (21,3%) en un corto periodo de tiempo.</p>
Gonzalo Nocea Pulfer Director Outcomes Research Merck Sharp & Dohme de España S.A.	<p>Apartado 7.3.2. "Coste-efectividad. Estudios propios", se ha realizado una estimación de costes y un cálculo del RCEI en función de la NNT utilizando la duración máximo de tratamiento de 17 ciclos (ver alegación anterior donde las propias guías GENESIS recomiendan utilizar la duración de tratamiento media del ensayo KEYNOTE-564).</p> <p>Por tanto, ante la falta de datos de medianas de SLE y de SG, se han utilizado para el cálculo del NNT, una estimación de la SLE a los 12, 18, 24 y 30 meses. Con este seguimiento de 30 meses, si bien los datos de SLE demuestran la mayor eficacia de pembrolizumab vs. placebo como tratamiento adyuvante en el CCR, la estimación de SLE aún al máximo tiempo de seguimiento disponible no refleja la totalidad del beneficio para los pacientes del tratamiento en adyuvancia con pembrolizumab. Adicionalmente, un análisis en el que la determinación del beneficio se limita al hecho de haber mantenido o no el estado libre de enfermedad, sin considerar el tiempo en que dicho estado se mantiene supone una importante subestimación de este beneficio, de modo que no se da valor alguno al mantenerse un mayor tiempo libre de recaída, tiempos que pueden ser de años en muchos casos. Por esta razón, en estos estudios de tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad lo relevante sigue siendo, al igual que en los ensayos en fase metastásica los análisis de supervivencia, en los que se analiza las diferencias tanto en los eventos observados como en el momento de ocurrencia de dichos eventos, dado que ambos factores son relevantes en la determinación de beneficio para los pacientes.</p> <p>Con ello, los análisis de costes por NNT, no reflejan adecuadamente la relación entre el coste y el beneficio para el paciente especialmente en el tratamiento en fases precoces de la enfermedad (tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante) ya que no se está considerando el beneficio para los</p>	<p>Se desestima la alegación. En la Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos del grupo GENESIS, no se contempla la realización de un Modelo de Markov para la estimación del coste- efectividad de los tratamientos, aunque es posible que como señalan el modelo aportado no refleje completamente el beneficio de los tratamientos cuando el contexto sea la utilización de los fármacos en estadios precoces. En el apartado 7.2 b, aportamos un modelo de Markov de una reciente publicación (Sharma V et al, ref 21) en el que con un caso base de 10.278\$, estiman que utilizando un HR de 0,68 y con una diferencia en la proporción de SLE a los 5 años del 18,8% (base 9%), pembrolizumab solo sería coste efectivo en pacientes que presenten un riesgo de progresión>59%. Esto correspondería a una puntuación ≥10 en la escala Mayo Progression-free Survival Score o ≥8,5 en la ASSURE disease-free-survival-score. Los autores proponen como criterio de racionalización del gasto su utilización en pacientes M1 NED, pN1 o tumores pT3 ≥7cm con hallazgos sarcomatoides. En el análisis de sensibilidad también se recoge que sería coste-efectivo si el precio disminuyese un 50% o si el horizonte temporal fuese >10 años.</p>

	<p>pacientes en los que se retrasa la recaída.</p> <p>Propuesta alternativa: Se propone no incluir el RCEI derivado del NNT y apoyarse en un modelo tipo NICE para hacer un cálculo del verdadero beneficio a largo plazo en relación con el coste considerando que el modelo NICE considera el beneficio de todos los pacientes (tanto el impacto sobre la salud de los pacientes de las recurrencias evitadas, como el beneficio asociado a aquellas que, aunque suceden, que se retrasan gracias a la acción del tratamiento).</p>	
<p>Gonzalo Nocea Pulfer Director Outcomes Research Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>Apartado 7.4.1: "Estimación de la población diana", se hace referencia a una población diana total para la indicación estudiada en el informe de 3.827 pacientes, lo cual valoramos esta sobreestimado ya que los pacientes candidatos a ser tratados con pembrolizumab en monoterapia según los criterios de riesgo del KN-564 incluidos en FT sería bastante inferior.</p> <p>Del total de pacientes con CR, hay que tener en cuenta que la indicación aprobada para pembrolizumab es en pacientes con carcinoma renal con componente de células claras, lo cual representa un 85% de todos los pacientes con cáncer renal (CR).</p> <p>Por otro lado, para calcular la estimación de pacientes se ha utilizado la clasificación según la escala UISS. Esta escala incluye en el riesgo intermedio, entre otros pacientes, a una alta proporción de pacientes pT1 Grado 1-2 (ECOG≥1), pT1 G 3-4 y dentro del estadio 2 a los pacientes con G 1-3, que NO están incluidos en Ficha Técnica como pacientes candidatos a recibir pembrolizumab como tratamiento adyuvante. Los criterios de riesgo que se siguen en el KEYNOTE-564 incluidos en FT se muestran a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Riesgo intermedio-alto: pacientes con pT2 con G4 o características sarcomatoides; pT3, de cualquier Grado, sin afectación ganglionar (N0), ni metástasis a distancia (M0). - Riesgo alto incluyó: pT4, N0 y M0 de cualquier Grado; cualquier pT, cualquier Grado con afectación ganglionar y M0. - Pacientes con M1 sin evidencia de enfermedad (M1 NED) <p>La eliminación de estos pacientes, incluidos en la escala UISS pero no candidatos a recibir tratamiento adyuvante con pembrolizumab según FT, nos llevaría a una estimación entre 1000-1300 pacientes candidatos.</p> <p>Propuesta alternativa: por tanto, se solicita recalcular la población diana susceptible de recibir tratamiento adyuvante con pembrolizumab, teniendo en cuenta los criterios de riesgo incluidos en FT para el tratamiento adyuvante con pembrolizumab (KEYNOTE-564) que difieren de los utilizados según la escala UISS, y que los pacientes incluidos en FT son pacientes con CCR con componente de células claras.</p>	<p>Se estima parcialmente. No hemos tenido en cuenta que solo un 85% de los CCR son de células claras. Sabemos que hemos sobrestimado el número de pacientes candidatos a recibir pembrolizumab en monoterapia al incluir todos los pacientes del grupo de riesgo intermedio de la clasificación UISS, pero a pesar de realizar un búsqueda extensa no hemos encontrado bibliografía que nos proporcione el porcentaje de pacientes que no estarían incluidos en los criterios de inclusión del estudio. En la bibliografía que nos proporcionan tampoco consta esta información y no sabemos cómo estiman una población diana de 1000-1300 pacientes.</p> <p>Es difícil estimar el número de pacientes cuando se ha incluido un grupo de pacientes con un riesgo que no corresponde a ninguna de las clasificaciones pronósticas del CCR. En el informe de la EMA se recoge: "Overall, the population recruited is a so-called "intermediate-high" and "high" risk subset. In the literature, there is no clear consensus about the definition for high risk. The MAH definition seems to replicate partially the UCLA Integrated Staging System (UISS) that incorporates the TNM classification, ECOG PS score, and Fuhrman grade. To define the "intermediate-high" risk group, the MAH included a subset of the UISS intermediate risk criteria and a subset of UISS high risk criteria to select patients with higher risk of recurrence".</p>
<p>Gonzalo Nocea Pulfer Director Outcomes Research Merck Sharp & Dohme de</p>	<p>Sección C.1: "Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica", se hace referencia a que la a intervención sería calificada con grado B, considerando una relevancia máxima la C y mínima la A, y se calificaría como una diferencia modesta.</p>	<p>Se acepta la alegación y se modifica en el texto. La valoración del beneficio se realizó utilizando en el formulario ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 1 los datos del análisis IA1 preespecificado en el que se obtuvo un HR de 0,68 en SLE sin datos maduros de SG, lo que correspondería a un grado B. Si utilizamos los datos de la actualización a</p>

<p>España S.A.</p>	<p>De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la escala de magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante de CCR para pacientes con mayor riesgo de recurrencia después de nefrectomía o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas se categoriza según la escala para nuevas estrategias de tratamiento adyuvante o nuevas terapias potencialmente curativas con el formulario: "Form 1: for new approaches to adjuvant therapy or new potentially curative therapies", donde A se correspondería con la máxima categoría de beneficio clínico.</p> <p>Por tanto, según la escala de magnitud de beneficio de ESMO (ESMO-MCBS), Keytruda® se asociaría a la máxima categoría de beneficio clínico existente para las terapias con potencial curativo (nivel A de magnitud de beneficio).</p> <p>Por tanto, en base a la valoración publicada según la escala de magnitud de beneficio de ESMO para el tratamiento de pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante de CCR para pacientes con mayor riesgo de recurrencia después de nefrectomía o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, solicitamos corregir el error y modificar la calificación a un grado A, indicando que se considera una relevancia máxima la calificación A y como mínima la C.</p>	<p>30 meses en la que se obtiene un HR de 0,63, al ser menor de 0,65 y en las mismas condiciones anteriores se consideraría grado A. Esta puntuación en el contexto curativo implica un beneficio importante con la utilización del fármaco evaluado.</p>
--------------------	---	---

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.