

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE RIÑÓN METASTÁSICO CON PAZOPANIB, SUNITINIB, NIVOLUMAB, IPILIMUMAB, PEMBROLIZUMAB Y AXITINIB.

Normativa de Cobertura

Realizada: diciembre 2017

Actualizada: setiembre 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE RIÑÓN METASTÁSICO CON PAZOPANIB, SUNITINIB, NIVOLUMAB, IPILIMUMAB, PEMBROLIZUMAB Y AXITINIB.

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de las ordenanzas 775/2007, 908/2013 y 848/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnico Asesor:

- Prof. de Oncología Médica, Dra. Lucía Delgado
- Dra. Isabel Alonso y Dr. Eduardo Lasalvia (Actualización 2024)

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2024). *“Tratamiento Sistémico del Cáncer de Riñón metastásico con Pazopanib, Sunitinib, Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab y Axitinib. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Abreviaturas:

FNR: Fondo Nacional de Recursos

FTM: Formulario Terapéutico de Medicamentos

SG: sobrevida global

SLP: Sobrevida libre de progresión

Contenido

INTRODUCCIÓN	5
Cáncer de riñón metastásico	5
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	7
Primera línea de tratamiento sistémico	7
Tratamiento para pacientes de riesgo favorable (IMDC)	7
Tratamiento con ITK - primera línea de tratamiento.....	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	7
Criterios para ser discutidos en forma individualizada	8
Tratamiento para pacientes de riesgo intermedio/desfavorable (IMDC) ..	8
Nivolumab-Ipilimumab – Primera línea de tratamiento	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Pembrolizumab-Axitinib – Primera línea de tratamiento	9
Criterios de inclusión	9
Criterios de exclusión	9
Segunda línea de tratamiento sistémico (Nivolumab)	9
Criterios de inclusión	9
Criterios de exclusión	9
Criterios a ser discutidos en forma individualizada en pacientes en quienes se plantea Inmunoterapia.....	10
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	11
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	12
Requisitos del trámite de autorización	12
Ingreso de la solicitud	12
Historia Clínica	12
Paraclínica necesaria para la autorización	12
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	14
BIBLIOGRAFÍA	15

INTRODUCCIÓN

Cáncer de riñón metastásico

La incidencia de cáncer de riñón tiene tendencia al ascenso a nivel mundial y representa el 2-3% de los cánceres.

En Uruguay, ocupa en incidencia el 5º lugar en el hombre y el 7º en la mujer. Según datos de la comisión contra el cáncer se diagnostican aproximadamente 663 casos nuevos por año y ocurren por esta causa un promedio de 293 muertes anuales. En el momento de la presentación, el 75% de los pacientes tiene enfermedad localizada confinada al riñón, de los cuales 50% eventualmente recaerá y presentará metástasis. Un 25% presenta evidencia de metástasis en la estadificación inicial.

El cáncer de riñón se encuentra entre los tumores más resistentes a las terapias sistémicas. Las citoquinas fueron el tratamiento de referencia por muchos años. Posteriormente, nuevos fármacos dirigidos a inhibir específicamente factores involucrados en la proliferación tumoral fueron estudiados.

Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib y Axitinib son inhibidores de tirosina quinasa (ITK) que bloquean la señalización del receptor del VEGF y otras vías celulares a través de receptores de tirosina quinasa. VEGF es un mediador esencial en la angiogénesis y progresión tumoral en el cáncer de riñón.

Un estudio fase III comparó Sunitinib con Pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de riñón a células claras metastásico (estudio COMPARZ). Pazopanib demostró no ser inferior en eficacia (SLP, SG) y ser más seguro y mejor tolerado (menor frecuencia de neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipotiroidismo, fatiga, dispesia, síndrome mano – pies y mucositis) que Sunitinib. A posteriori otros estudios validaron estos datos en la vida real a nivel internacional (Ruiz Morales y Cols) y a nivel nacional (Evaluación del tratamiento del cáncer de riñón metastásico. Unidad de evaluación FNR, año 2018).

Es en función de estos datos y del análisis de costo-efectividad que desde el año 2018 el FNR financia únicamente Pazopanib en primera línea como único fármaco, excepto para pacientes que presenten efectos adversos relevantes (G3-4) al mismo y que persistan a pesar de haber implementado las medidas terapéuticas dirigidas a su corrección. Para estos pacientes se contempla cobertura con Sunitinib.

Más recientemente, el tratamiento con fármacos encargados de mediar en la respuesta inmune ha sido incorporado como una herramienta adicional para el tratamiento del cáncer de riñón.

Nivolumab y Pembrolizumab son anticuerpos monoclonales que inhiben selectivamente PD-1. Por su parte Ipilimumab es un anticuerpo anti CTLA-4.

Clasificación de riesgo IMDC

Se han desarrollado varios modelos predictivos de sobrevida para el cáncer de riñón metastásico con implicancias en las decisiones terapéuticas. Dentro de estos, el más utilizado actualmente es el modelo de pronóstico del Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma de Células Renales Metastásico (IMDC) (Tabla 1).

En ausencia de criterios de pronóstico alternativos basados en la inmunoterapia, los criterios de pronóstico del IMDC se utilizan tanto en los ensayos clínicos para estratificar el riesgo de los pacientes, como en las guías clínicas para dirigir la terapia.

Las combinaciones de inmunoterapias Nivolumab-Ipilimumab y Pembrolizumab-Axitinib han demostrado mejorar significativamente la sobrevida global, en comparación con Sunitinib, sobre todo en aquellos pacientes con scores pronósticos desfavorables.

Tabla 1: Modelo pronóstico del IMDC

Puntuación del estado funcional de Karnofsky <80
Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia dirigida <1 año
Hemoglobina inferior a límite inferior de lo normal (LIN)
Calcio sérico superior a límite superior de lo normal (LSN)
Recuento de neutrófilos superior a LSN
Recuento de plaquetas superior a LSN

- **Riesgo favorable:** Ninguno de los factores de riesgo anteriores está presente.
- **Riesgo intermedio:** 1 o 2 de los factores de riesgo anteriores presentes.
- **Riesgo desfavorable:** 3 o más factores de riesgo presentes.

Fuente: Heng et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study The Lancet Oncology - 1 February 2013 (Vol. 14, Issue 2, Pages 141-148)

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá los tratamientos contemplados en esta normativa exclusivamente para las indicaciones que se detallan a continuación.

Pueden existir otras situaciones en los cuales se utilizan estos medicamentos. Esos casos no están contemplados entre las indicaciones que cubrirá el FNR.

Primera línea de tratamiento sistémico

Tratamiento para pacientes de riesgo favorable (IMDC)

Tratamiento con ITK - primera línea de tratamiento

Criterios de inclusión

Pazopanib

- Paciente con carcinoma renal metastásico o avanzado irreseccable en cuya anatomía patológica quede documentado componente de células claras.
- ECOG 0-1.

Sunitinib

- Pacientes con efectos adversos relevantes (G3 – 4) al Pazopanib, que persisten a pesar de las medidas terapéuticas dirigidos a su corrección.

Criterios de exclusión

- Pacientes que progresaron bajos ITK cubiertos en la presente normativa.
- Pobre expectativa de vida previa por otras situaciones co-mórbidas.
- Paciente con secundarismo encefálico no controlado.
- Pacientes con enfermedad CV severa o sintomática no controlada (IC CF III-IV de la NYHA; hipertensión arterial no controlada; QTc >470 mseg; eventos cardiovasculares mayores en los 6 meses previos a iniciar el tratamiento).
- Pacientes en tratamiento con antiepilépticos que presenten interacciones severas con ITK cubiertos.
- Presencia de otra neoplasia activa sin tratamiento.
- Cirugía mayor en las 4 semanas previas.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.

- Pacientes con alguna de las siguientes alteraciones paraclínicas:
 - Alteraciones severas de la función hepática.
 - Insuficiencia renal severa (clearance creatinina < 30ml/min).
 - Citopenias severas.

Criterios para ser discutidos en forma individualizada

- Pacientes portadores de VHB/VHC/VIH.
- ECOG 2.
- Pacientes anticoagulados.
- Pacientes con alteraciones paraclínicas reversibles.
- Pacientes en terapia de sustitución renal.
- Pacientes de riesgo intermedio/desfavorable con contraindicaciones para recibir inmunoterapia.

Tratamiento para pacientes de riesgo intermedio/desfavorable (IMDC)

La elección de la combinación de Inmunoterapia Nivolumab-Ipilimumab o Pembrolizumab-Axitinib quedará a criterio del oncólogo tratante.

Nivolumab-Ipilimumab – Primera línea de tratamiento

Criterios de inclusión

- Carcinoma renal con componente de células claras.
- Metastásico o locorregionalmente avanzado sin posibilidades de tratamiento curativo quirúrgico ni radiante.
- Sin tratamiento sistémico previo para el cáncer de riñón (salvo caso de terapia neo/adyuvante si la misma no incluyó fármacos anti VEGF y si la recaída no se da dentro de los 6 meses de finalizado el tratamiento).
- Presencia de enfermedad medible según criterios RECIST 1.1
- Puntuación del estado funcional de Karnofsky \geq 70% / ECOG 0-1.

Criterios de exclusión

- Tratamiento sistémico previo con terapias dirigidas contra VEGF o el receptor de VEGF (incluidos Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib y Bevacizumab).
- Tratamiento previo con Inmunoterapia.
- Metástasis del SNC no controladas.
- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.

- Prolongación del intervalo QT o arritmia no controlada.
- Pacientes con enfermedad CV severa o sintomática no controlada.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Infección activa VHB, VHC, VIH.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presuma pueda interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.

Pembrolizumab-Axitinib – Primera línea de tratamiento

Criterios de inclusión

- Carcinoma renal con componente de células claras.
- Metastásico o locorregionalmente avanzado sin posibilidades de tratamiento curativo quirúrgico ni radiante.
- Presencia de enfermedad medible según criterios RECIST 1.1.
- Sin tratamiento sistémico previo para el cáncer de riñón.
- Puntuación del estado funcional de Karnofsky \geq 70%/ECOG 0-1.

Criterios de exclusión

- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Metástasis de CNS no controladas.
- Infección activa VHB, VHC, VIH.
- Intervalo QTc \geq 480 msec.
- Pacientes con enfermedad CV severa o sintomática no controlada.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presuma pueda interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.

Segunda línea de tratamiento sistémico (Nivolumab)

Criterios de inclusión

- Carcinoma renal con componente de células claras.
- Metastásico o locorregionalmente avanzado sin posibilidades de tratamiento curativo quirúrgico ni radiante.
- Progresión lesional documentada luego de tratamiento anti VEGF (dentro de los 6 meses de diagnosticada la misma)
- Evidencia de enfermedad medible mediante criterios RECIST 1.1.
- Puntuación del estado funcional de Karnofsky \geq 70%/ECOG 0-1.

Criterios de exclusión

- Tratamiento previo con inmunoterapia.

- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Metástasis de CNS no controladas.
- Infección activa VHB, VHC, VIH.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Trasplantado de órgano sólido.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presume pueda interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada en pacientes en quienes se plantea Inmunoterapia

- Enfermedad autoinmune con requerimiento de tratamiento inmunosupresor sistémico.
- ECOG 2.
- Trasplantado de órgano sólido.
- Pacientes de riesgo intermedio/desfavorable en tratamiento actual con anti VEGF (sin progresión lesional demostrada y dentro de los primeros 6 meses de iniciada la cobertura).

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Líneas de tratamiento	Pronóstico (IMDC)	Medicamento	Vía	Dosis	Intervalo	Duración
1ª línea	Favorable	Pazopanib	v.o.	800 mg /día	Diario	Hasta progresión lesional, intolerancia o indicación médica.
		Sunitinib	v.o.	50 mg /día	Toma en forma diaria 4 semanas y posteriormente NO toma dos semanas	
		Sorafenib	v.o.	400 mg cada 12 hs.	Diario	
	Intermedio y Desfavorable	Pembrolizumab + Axitinib	i.v. v.o.	Pembrolizumab 200 mg. + Axitinib 5 mg vo cada 12 hs.	Pembrolizumab cada 3 semanas (Por 35 ciclos) Axitinib cada 12 hs.	Hasta progresión lesional, intolerancia o indicación médica.
		Nivolumab + Ipilimumab	i.v.	Fase de inducción Nivolumab 3 mg/kg. (máximo 360 mg) + Ipilimumab 1 mg/kg i.v. Fase de mantenimiento Nivolumab IV monoterapia 3mg/kg (máximo 240 mg) ○ Nivolumab IV monoterapia 240 mg cada 2 semanas	Fase de inducción Cada 3 semanas por 4 ciclos Fase de mantenimiento Cada 2 semanas	
2ª línea	Luego de progresión a terapia anti VEGF	Nivolumab	i.v	Nivolumab 3 mg/kg. (máximo 240 mg)	Cada 2 semanas	Hasta progresión lesional, intolerancia o indicación médica.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

La misma debe ser completa, y claramente legible. En la misma deben establecerse todos aquellos aspectos relativos a la anamnesis y examen físico, destacando los principales hechos clínicos y su evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Los informes de la paraclínica deben ser recientes a efectos de que puedan ser evaluados correctamente con la situación del paciente al momento de la autorización.

Es indispensable aportar los siguientes estudios:

- Anatomía patológica que documente carcinoma renal con componente de células claras.
- Estadificación:
 - TAC tóraco-abdomino-pélvica.
 - Centellograma óseo si está clínicamente indicado.
 - TAC y/o RNM de cráneo si está clínicamente indicado.

- Analítica sanguínea:
 - Hemograma.
 - Funcional y enzimograma hepático.
 - Valoración funcional renal: creatininemia y azoemia.
 - Ionograma con calcemia.
 - Serologías virales para Inmunoterapia (VIH, VHB, VHC).
- Evaluación cardiovascular:
 - ECG informado por cardiólogo donde se excluyan alteraciones del QT.
 - Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Otros estudios sugeridos (no indispensables para la autorización):

- Amilasemia.
- TSH.
- Crisis.
- Proteinuria.

En la historia clínica deben constar los resultados de los estudios.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos. En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **a través del Sistema María**.

El despistaje de complicaciones vinculadas al tratamiento, así como su manejo y seguimiento, es responsabilidad del médico tratante y la institución de origen. Teniendo estos la obligación de reportarlas al FNR en los formularios mensuales de solicitud de medicación. En caso de suspensión del tratamiento deberá señalarse en formulario motivo de la misma.

El Fondo Nacional de Recursos, realizará el seguimiento de los tratamientos financiados durante el cual se evaluará la respuesta obtenida mediante estudio imagenológico. El mismo debe contar con un informe comparativo con estudios previos y ser enviado adjunto al formulario de solicitud con una periodicidad de 3 meses. En aquellos pacientes que lleven un largo período de estabilidad lesional documentada podrá considerarse caso a caso espaciar los estudios imagenológicos.

Criterios de suspensión del tratamiento:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento.

Evaluación de respuesta al tratamiento: según criterios Recist

El Fondo Nacional de Recursos realiza un seguimiento de todos los actos médicos efectuados bajo su cobertura, con la finalidad de la evaluación de la técnica en el mediano y largo plazo. Los datos recogidos, a través del formulario de solicitud y de seguimiento, alimentan una base de datos que permite evaluar los resultados obtenidos con los diferentes procedimientos o tratamientos financiados.

El FNR podrá realizar -cuando lo considere pertinente- evaluación de pacientes, de las historias clínicas, entrevistas a pacientes a efectos de conocer la evolución posterior y, eventualmente, el envío de exámenes a centros de referencia con el fin de corroborar datos para la toma de decisiones o como elemento de control externo. Toda vez que lo entienda necesario, podrá solicitar a las instituciones de asistencia que cite a determinado grupo de pacientes; informe sobre su evolución o el envío del material necesario para ser consultado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 22:454-463. 2004
2. Instituto de efectividad clínica y sanitaria. Informe de Respuesta Rápida N° 146. Sunitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales Buenos Aires, Rep. Argentina: junio 2008
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 169. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Review date: February 2011.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 178 Bevacizumab (first-line), Sorafenib (first- and second-line), Sunitinib (second- line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Review date: June 2011
5. CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb. 20;28(6):1061-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
6. Fondo Nacional de Recursos. Pazopanib en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado - Documento de Evaluación. Uruguay 2011.
7. Alemán A, Delgado L, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de Pazopanib para el tratamiento del Cáncer renal avanzado. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Salud Pública. IP-03-013-034, abril 2013. Uruguay.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 215. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Issue date: February 2011. Review date: December 2013.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989.
10. Escudier BI, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412-8.

11. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, Bjarnason GA, Lee JL, Sim HW, Sliwczynsk A, Ptak-Chmielewska A, Teter Z, Beuselinck B, Wood LA, Yuasa T, Pezaro C, Rini BI, Szczylik C, Choueiri TK, Heng DY. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*. 2016 Sep; 65:102-8. .
12. Amdahl J1, Diaz J2, Park J3, Nakhaipour HR4, Delea TE1. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol*. 2016 Aug; 23(4): e340-e354
13. Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. *PLoS One*. 2017 Jun 21; 12(6): e0175920.
14. CHLCC. Resumen Estadístico- Riñón. Incidencia y mortalidad período 2016-2020. Tendencia de mortalidad hasta 2021. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/RESUMENES-ESTADISTICOS-para-los-canceres-mas-frecuentes>
15. Pautas de Oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Cátedra de Oncología Clínica. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR. 2023.
16. B.I. Rini, E.R. Plimack, V. Stus, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380;12, nejm.org, March 21, 2019
17. R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277-90. DOI:10.1056/NEJMoa1712126
18. R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-13. DOI:10.1056/NEJMoa1510665
19. NCCN Guidelines Version 3.2024 Kidney Cancer
20. Ficha Técnica KEYTRUDA 50 mg. European Commission. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html
21. Ficha Técnica INLYTA 1 mg. European Commission. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2012/20120903123691/anx_123691_es.pdf
22. Ficha Técnica OPDIVO 10 mg/ml. European Commission. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html

23. Ficha Técnica YERVOY 5 mg/ml. European Commission. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
24. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Pembrolizumab más axitinib comparado con nivolumab más ipilimumab en 1a línea del cáncer renal metastásico. IE 2023-042. Montevideo, Uruguay; 2024.