



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cabozantinib (Cabometyx®) en carcinoma de células renales

IPT, 14/2017. V1

Fecha de publicación: 8 de junio de 2017[†]

El cáncer de células renales (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) (CCR) es el tumor maligno más frecuente del riñón y representa aproximadamente el 2-5% de todas las neoplasias malignas en el adulto (1-4).

Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y es más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana. La mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 50 años de edad, pero se puede presentar a cualquier edad. Las tasas de CCR más elevadas se han observado en el este de Asia, América del Norte y Europa y las más bajas en África (5). En España unos 6.500 nuevos casos de esta enfermedad fueron diagnosticados en 2012 (4).

El cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5% de los casos).

No se han determinado las causas exactas de esta enfermedad, sin embargo, el hábito tabáquico (dobra el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a ciertos productos químicos (cadmio, asbestos, petróleo) la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica (30% de estos pacientes desarrollarán un cáncer renal) y el uso indiscriminado de analgésicos (aspirina y fenacetina, en este caso más implicados en el desarrollo de cáncer de vías urinarias), se asocian con un incremento en la incidencia (número de nuevos casos por año) de esta enfermedad (4,6).

El carcinoma de células renales representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales. Se han descrito diferentes variantes histológicas que se corresponden con bases citogenéticas y comportamiento clínico específico, que incluyen el carcinoma renal de células claras [ccCCR] (80%), los tumores papilares (15%), los tumores cromóforos (5%) y otros como los tumores de los tubos colectores y aquellos con traslocación (4).

Aproximadamente un 30% de los pacientes se presentarán como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución.

El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores:

- El estadio de la enfermedad: a medida que avanza el estadio (de I a IV), menores son las posibilidades de curación.
- La edad del paciente y su estado general de salud.

En la enfermedad avanzada o metastásica los niveles de hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) y calcio en sangre, conjuntamente con el estado general y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, son factores que clasifican a los pacientes en tres

grupos de riesgo pronóstico [buen pronóstico; pronóstico intermedio; mal pronóstico] (4). Por otro lado en la era de las terapias dirigidas además de los anteriores, habría que tener en cuenta factores como el recuento de neutrófilos y plaquetas a la hora de clasificar al paciente en uno u otro grupo de riesgo (7).

Los resultados terapéuticos en CCR avanzado han sido históricamente pobres considerándose un tumor quimiorresistente con escasas opciones de tratamiento. Hasta 2005 el único tratamiento para CCR avanzado eran las citoquinas IL-2 e IFN α . Sin embargo, los avances recientes en la biología molecular del CCR han conducido al desarrollo terapéutico notable.

La angiogénesis mediada por el factor de transcripción HIF-alfa provoca una hiperexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que estimulan la neoangiogénesis lo que se ha identificado como un proceso crítico en el CCR y los elementos implicados en la misma como dianas terapéuticas válidas (6). Así, anticuerpos monoclonales frente al VEGF (bevacizumab), inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR] (sunitinib, pazopanib, sorafenib y axitinib), los inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero [mTOR, por sus siglas en inglés, mammalian target of rapamycin] (temsirolimus y everolimus), un anticuerpo monoclonal frente el receptor de muerte programada 1 [PD-1] (nivolumab) y los últimos en incorporarse, inhibidores de tirosina-quinasa de receptores múltiples (cabozantinib y lenvatinib) se han posicionado como opciones de tratamiento válidas en primera y/o posteriores líneas de tratamiento.

CABOZANTINIB (CABOMETYX®)

Cabozantinib está indicado en el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF.

También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma medular de tiroides progresivo, irrecesable, localmente avanzado o metastásico (Cometriq®).

Únicamente la indicación de CCR es objeto de este IPT.

Cabozantinib (Cabometyx®) se presenta en comprimidos recubiertos a las dosis de 20 mg, 40 mg y 60 mg.

La dosis recomendada de cabozantinib en el tratamiento de CCR es de 60 mg una vez al día administrados por vía oral. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de experimentar beneficio clínico o si aparece toxicidad inaceptable.

En caso de aparición de determinados eventos adversos puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con cabozantinib y/o una reducción de la dosis.

Farmacología (8)

Cabozantinib es una pequeña molécula que inhibe varios receptores tirosina-quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica y la progresión metastásica del cáncer. Cabozantinib ha sido identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF. Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina-quinasa, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina-quinasa 3 tipo Fms (FLT3) y TIE-2.

Eficacia (9)

La eficacia de cabozantinib en el tratamiento del CCR avanzado se basa en un ensayo clínico Fase III (XL184-308) abierto, aleatorizado, controlado frente a everolimus. En el ensayo se incluyeron pacientes \geq 18 años, con CCR metastásico con

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de diciembre de 2016

componente de células claras, que habían recibido tratamiento con al menos un inhibidor de tirosin quinasa de VEGFR y con una puntuación del Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 70\%$. Se excluyeron del estudio pacientes que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de mTOR, pacientes en tratamiento crónico con corticoides (excepto corticoides inhalados o tópicos o a una dosis equivalente a ≤ 10 mg de prednisona) u otros inmunosupresores y pacientes con metástasis cerebrales o enfermedad craneal epidural (salvo si habían sido tratadas con radioterapia o cirugía y se mantenían estables en los tres meses previos a la aleatorización).

Se aleatorizaron un total de 658 pacientes en una proporción 1:1 a recibir tratamiento con cabozantinib 60 mg al día (n=330) o everolimus 10 mg al día (n=328) administrados ambos fármacos por vía oral. Se estratificó por el número de tratamientos previos frente inhibidores tirosinquinasa VEGFR (1, 2 ó más) y el grupo de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorable, intermedio, pobre). El tratamiento se mantuvo hasta que los pacientes no obtuvieran beneficio clínico (incluso más allá de progresión) o la toxicidad fuera inaceptable. Una vez recogidos suficientes datos para evaluar las variables del estudio, los pacientes que seguían en tratamiento, entraban en una fase de mantenimiento.

En ambos grupos se permitieron reducciones de dosis en caso de reacciones adversas severas o no toleradas.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y las variables secundarias fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Tanto la SLP como la TRO fueron evaluadas por un comité independiente (IRC, de sus siglas en inglés) de acuerdo a criterios RECIST 1.1.

Las características basales fueron, en términos generales, similares para ambos grupos de tratamiento aunque el grupo de tratamiento con everolimus incluyó mayor porcentaje de pacientes con estadio IV (88% vs. 82%).

De forma global, la mayoría de los pacientes fueron hombres (75%), con una mediana de edad de unos 62 años. Respecto a los grupos de riesgo del MSKCC, un 46% eran favorable (0 factores de riesgo), 42% intermedio (1 factor de riesgo) y un 13% pobre (2 ó 3 factores de riesgo). En torno al 80% de los pacientes tenían un estadio IV de la enfermedad y un 50% con afectación de ≥ 3 órganos. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca y tenían un KPS $\geq 80\%$. En cuanto al tratamiento previo recibido, la mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento con un único inhibidor de tirosin quinasa de VEGFR, siendo el más frecuente de todos ellos sunitinib ($> 60\%$). Hubo un 5% de pacientes que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización fue de unos 2,8 años en el brazo de cabozantinib y de 2,5 años en el de everolimus. La mediana de la duración de tratamiento fue de 7,6 meses (rango 0,3-20,5) en el brazo de cabozantinib y 4,4 meses (rango 0,21-18,9) en el brazo de everolimus.

La SLP, se estimó en los primeros 375 sujetos aleatorizados (187 en el brazo de cabozantinib y 188 en el brazo de everolimus; corte de mayo de 2015). La tasa de eventos fue del 65% en el brazo de cabozantinib y del 67% en el de everolimus. Cabozantinib se mostró superior en términos de la variable principal del estudio HR 0,59 (IC 95% 0,46-0,76), siendo la duración mediana de SLP de 7,4 meses en el brazo de cabozantinib (IC 95 %: 5,6-9,1) y de 3,8 meses en el de everolimus (IC 95 %: 3,7-5,4).

En cuanto a las variables secundarias, un primer análisis intermedio de SG planeado se llevó a cabo en el momento del análisis de la variable principal del estudio, no alcanzándose la significación estadística [HR 0,68 (IC 95% 0,51-0,90); p=0,006] (preespecificada una p $\leq 0,0019$). En un análisis posterior,

intermedio, no planificado, de la SG, llevado a cabo 7 meses después de ese primer análisis, se observó una mejora en la SG a favor de cabozantinib [HR 0,67 (IC 95% 0,53-0,83); p=0,0003; corte de diciembre de 2015]. La mediana de la SG en los pacientes tratados con cabozantinib fue de 21,4 meses y en el de everolimus de 16,5 meses. Aun no se dispone de los resultados del análisis final planificado de SG (cuando ocurran 408 muertes). Se aportará como estudio de eficacia post autorización.

La TRO en el grupo de cabozantinib fue del 17% (IC 95%: 13 %-22 %) y del 3% (IC 95%: 2 %-6 %) en el grupo de everolimus, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,001). No se observó ninguna respuesta completa al tratamiento en ninguno de los dos grupos.

La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva por IRC fue de 1,91 meses (rango: 1,6-11 meses) para cabozantinib y de 2,14 meses (rango: 1,9-9,2 meses) para everolimus. La duración mediana de la respuesta no se había alcanzado en el brazo de cabozantinib en el momento del análisis, y fue de 7,4 meses en el grupo de everolimus.

Se observó beneficio en la SLP en la mayoría de los subgrupos evaluados.

Tabla 1. Resultados de eficacia (XL184-308)

	Cabozantinib (n=187)	Everolimus (n=188)
Población por intención de tratar primaria (PITT)		
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	121 (65)	126 (67)
Hazard ratio (IC 95%)	0,59 (0,46; 0,76)	
valor-p	< 0,001	
Mediana (IC 95%)	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)
Población por intención de tratar (ITT)		
Respuesta objetiva		
n (%)	57 (17)	11 (3)
valor-p	0,001	
Respuesta completa (RC)	0	0
Respuesta parcial (RP)	57 (17)	11 (3)
Enfermedad estable (EE)	216 (65)	203 (62)
Mediana de duración de la respuesta		
Meses (IC 95%)	NE (7,2; NE)	7,4 (1,9; NE)
Mediana de tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	1,91 (1,6; 11)	2,14 (1,9-9,2)
Supervivencia global		
<i>31 de diciembre de 2015</i>		
Eventos	140 (42)	180 (55)
Hazard ratio	0,67 (0,53; 0,83)	
valor-p	0,0003	
Mediana (IC 95%)	21,4 (18,7; NE)	16,5 (14,7; 18,8)

NE: no estimable

Seguridad (9)

La seguridad de cabozantinib en pacientes con CCR se basa en el estudio pivotal XL184-308. Los resultados proporcionados corresponden al total de pacientes aleatorizados, en el corte de mayo de 2015. La mediana de exposición a cabozantinib comparado con everolimus fue de 32,14 (1,1-89,3) y 18,93 (0,9-82,1) semanas respectivamente.

Un 59,8% de los sujetos en tratamiento con cabozantinib requirieron una reducción de dosis debido a un efecto adverso (EA) frente al 24,2% de los sujetos en tratamiento con everolimus. Hubo además un 19,3% en el brazo de cabozantinib y un 1,6% en el de everolimus que requirieron una segunda reducción de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera y segunda reducción de dosis fue de 55 días y 93 días respectivamente en el brazo de cabozantinib y de 60 días y 93 días respectivamente en el brazo de everolimus.

Por otro lado, se registraron interrupciones temporales del tratamiento debido a algún EA en un 70% de los sujetos en el brazo de cabozantinib y en un 59% de los tratados con everolimus.

La frecuencia global de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento para cabozantinib y everolimus fue del 97% y 91% respectivamente.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes con cabozantinib fueron: diarrea (69%), fatiga (50%), náuseas (44%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (PPE) (41%), disminución del apetito (39%), hipertensión (33%), disminución de peso (24%), vómitos (23%), disgeusia (22%) y estomatitis (20%).

Hubo un 59% de pacientes en el brazo de cabozantinib que presentaron reacciones adversas grado 3 ó 4 comparado con un 41% en el brazo de everolimus. Las reacciones adversas más frecuentes de grado ≥ 3 en el brazo de cabozantinib fueron: hipertensión (14%), diarrea (11%), PPE (8,2%), fatiga (7,9%), hipomagnesemia (3,3%), náuseas (2,7%), disminución del apetito (2,4%), astenia (2,4%), anemia (2,1%) y prurito (2,1%).

La incidencia global de efectos adversos graves (EAG) relacionados con el tratamiento fue similar en ambos brazos de tratamiento (15% cabozantinib y 13% everolimus), siendo los más frecuentes en el brazo de cabozantinib: diarrea (1,8%), embolia pulmonar (1,5%), fatiga (1,2%) e hipomagnesemia (1,2%).

Por otro lado, la incidencia de EA que llevaron a la retirada del tratamiento fue similar también entre ambos grupos (10% en el brazo de cabozantinib y 9,6% en el de everolimus). La disminución del apetito (1,8%) y la fatiga (1,2%) fueron los que en mayor medida llevaron a suspender el tratamiento con cabozantinib.

En general, los EA referidos en este estudio están en línea con los descritos para cabozantinib en estudios previos y con los observados para otros inhibidores de tirosin quinasa.

Dentro de los EA (cualquier grado) de mayor interés desde el punto de vista clínico destacan: perforaciones gastrointestinales (0,9%); fístulas (1,2%); abscesos (2,1%), de los cuales el 1,2% fueron abscesos intra-abdominales y pélvicos de grado 3; hemorragias (\geq grado 3) (2,1%); tromboembolismo arterial (0,9%); tromboembolismo venoso y mixto/inespecífico (7,3%), siendo los más frecuentes la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y la trombosis venosa portal; complicaciones de cicatrización (2,4%); osteonecrosis (0,6%); proteinuria (12%) y prolongación QT (0,3%).

DISCUSIÓN

Cabozantinib ha sido autorizado en el tratamiento del CCR avanzado en adultos tras tratamiento previo con terapia dirigida frente al factor de crecimiento del endotelio vascular.

La introducción en la última década de nuevos fármacos dirigidos contra la vía del VEGF y la vía mTOR, así como de inhibidores del receptor de muerte programada (PD-1), ha supuesto un cambio en el tratamiento del CCR avanzado, hasta entonces basado en citoquinas (IL-2 y INF α), consiguiéndose una mejora en la tasa de respuesta global y con un perfil de seguridad más favorable (10).

Las guías de práctica clínica, como la de la ESMO o la de la NCCN, recomiendan como tratamiento de primera línea en una mayoría de pacientes los inhibidores de la tirosin quinasa de VEGF o bevacizumab (11,12). Sin embargo, cuando estos tratamientos fallan, bien sea por progresión de la enfermedad o por intolerancia, hasta el momento el tratamiento de segunda línea incluía un inhibidor de la tirosin quinasa (axitinib) o bien un inhibidor de mTOR (everolimus).

Sin embargo, y a pesar de los tratamientos de primera y segunda línea, la SG a los cinco años sigue siendo pobre y las respuestas completas y duraderas son raras (10).

En este contexto, los fármacos actualmente autorizados serían: everolimus, axitinib, nivolumab, cabozantinib y lenvatinib.

Los resultados del ensayo clínico que ha dado la indicación a cabozantinib en el tratamiento del CCR avanzado (XL184-308) han demostrado la superioridad de éste frente everolimus en términos de SG (variable secundaria) en un análisis intermedio no planificado. Los resultados finales de SG estarán disponibles en septiembre de 2017. Cabozantinib consiguió una mejora de 4,9 meses en la SG respecto al comparador (21,4 meses vs 16,5 meses) diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0003$) y clínicamente relevante. Cabozantinib demostró una mejora de 3,6 meses en la SLP (variable principal del estudio) comparado con everolimus, diferencia estadísticamente significativa. Aunque los resultados podrían estar sobreestimados en el grupo de tratamiento de cabozantinib debido al leve peor pronóstico de los pacientes del grupo de everolimus (mayor número de pacientes en estadio IV [82 vs 88%], mayor número con tres o más órganos afectados [51 vs 58%] y el tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización fue menor de un año en un mayor número de pacientes [18 vs 23%]). La TRO, otra de las variables secundarias del estudio de cabozantinib, también fue más alta en el grupo que recibió el tratamiento experimental (17%) comparado con everolimus (3%) [$p=0,001$], diferencia estadísticamente significativa.

En relación al análisis de subgrupos de SLP (variable principal) se han realizado dos análisis; para la población evaluada para la variable principal (los primeros 375 pacientes aleatorizados) y para la población total aleatorizada (658 pacientes). En relación al factor de estratificación MSKCC, para ambas poblaciones evaluadas no se observó diferencia estadísticamente significativa entre cabozantinib y everolimus para el subgrupo de riesgo pobre. Según el número de terapias previas con inhibidores de tirosin quinasa, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre cabozantinib y everolimus para el subgrupo de pacientes con dos o más tratamientos previos, cuando se evaluaron los primeros 375 pacientes HR 0,67 (IC 95% 0,41-1,10).

Everolimus (Afinitor®), fue autorizado como segunda línea de tratamiento en base a los resultados de un estudio fase III (estudio RECORD-1), doble ciego, aleatorizado, frente a placebo en el que se incluyeron pacientes con CCR metastásico, con componente de células claras, que habían progresado al tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa de los receptores de VEGF (sunitinib, sorafenib o ambos). También se permitió el tratamiento previo con bevacizumab e interferon- α . Los pacientes incluidos presentaban un KPS $\geq 70\%$. En total 416 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con everolimus ($n=277$) a una dosis de 10 mg/día o placebo ($n=139$). Los pacientes se estratificaron según la clasificación del pronóstico del MSKCC (grupos de riesgo favorable-intermedio-bajo) y el tratamiento anticanceroso previo (1 ó 2 tratamientos previos con VEGFR-TKI). Los pacientes que recibieron everolimus experimentaron una mejora en la mediana de la SLP (variable principal) de 3 meses frente a aquellos que recibieron placebo (4,9 meses en el grupo de everolimus vs 1,9 meses en el grupo de placebo), HR 0,33 (IC 95% 0,25-0,43), $p < 0,001$. Respecto a la supervivencia global (variable secundaria) no se observaron diferencias estadísticamente significativas (HR 0,87 (IC 95% 0,65-1,17), $p=0,177$) (13, 14).

La eficacia de axitinib (Inlyta®) fue evaluada en un estudio fase III (estudio AXIS), aleatorizado, abierto, comparado con sorafenib, en pacientes con CCR avanzado, con componente de célula claras, y cuya enfermedad había progresado a una terapia previa con sunitinib, bevacizumab con interferon- α , temsirolimus o citoquinas.

Se incluyeron en el estudio pacientes con un ECOG 0-1 y una esperanza de vida ≥ 12 meses. En total 723 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con axitinib 5 mg dos veces al día ($n=361$) o sorafenib 400 mg dos veces al día ($n=362$), estratificado por ECOG (0 vs 1) y el régimen de tratamiento previo (sunitinib, bevacizumab, temsirolimus y citoquinas). La mediana en la SLP, variable principal del estudio, fue de 6,7 meses en el brazo de axitinib y de 4,7 meses en el de sorafenib (HR 0,67 [IC 95% 0,54 – 0,81] $p<0,0001$), siendo la magnitud del efecto sobre la SLP diferente en los subgrupos según la terapia previa recibida. La TRO, variable secundaria, fue del 19,4% en el brazo de axitinib y del 9,4% en el de sorafenib ($p=0,0001$). No se observan diferencias estadísticamente significativas en la SG, variable secundaria, entre axitinib y sorafenib (HR=0,97 (0,80-1,17) $p=0,374$) (15,16).

Con todo ello, cabozantinib, en relación a everolimus ha demostrado una mejora en la supervivencia global en el tratamiento del CCR avanzado en segunda línea. No hay un ensayo clínico que compare cabozantinib y axitinib. Por otra parte, se dispone de una comparación indirecta ajustada ponderada que compara everolimus y axitinib en pacientes previamente tratados con sunitinib que sugiere que ambos fármacos son similares en términos de SLP (17). Por tanto, aun con las precauciones inherentes a este tipo de comparaciones, no es posible afirmar que axitinib alcance una eficacia similar a cabozantinib.

Nivolumab (Opdivo®) fue autorizado como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR avanzado en base a los resultados de un ensayo clínico fase III, aleatorizado y abierto (CA209025), en el que se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con un KPS $\geq 70\%$, que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de 1 ó 2 regímenes de tratamiento antiangiogénico y no más de 3 tratamientos sistémicos previos. Se excluyeron del estudio pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales. En total 821 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con nivolumab ($n=410$) administrado por vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus ($n=411$) 10 mg al día, administrado por vía oral. Se estratificó por grupo de riesgo del MSKCC (favorable vs intermedio vs alto), número de regímenes de terapia antiangiogénica anteriores (1 vs 2) y en función de la región (EE.UU. / Canadá vs Europa Occidental vs el resto). Los resultados del estudio se basan en un análisis intermedio predefinido. Nivolumab demostró una SG (variable principal) superior en comparación con everolimus HR 0,73 (IC 98,52%: 0,57-0,93). La mediana de SG fue de 25 meses en el grupo nivolumab y 19,55 meses en el de everolimus. Los datos de la SLP (variable secundaria) no alcanzaron la significación estadística si bien parecen indicar un beneficio de nivolumab vs everolimus (HR: 0,88 [IC del 95%: 0,75 – 1,03]), observándose una mejora en la SLP a partir de los 6 meses a favor de nivolumab (tasa de SLP a los 12 meses fue del 23% en el grupo nivolumab y el 19% en el grupo de everolimus). La TRO (variable secundaria) evaluada por el investigador utilizando RECIST v1.1, fue del 25,1% en el grupo de nivolumab vs el 5,4% en el de everolimus ($p= <0,0001$) (18).

No existen comparaciones directas entre cabozantinib y nivolumab, que podrían considerarse como primeras opciones de tratamiento en pacientes que ya han progresado a una primera línea.

Si comparamos los estudios, el de cabozantinib y el de nivolumab, ambos presentan un diseño similar (fase III, abiertos, aleatorizados, comparados con everolimus) y las poblaciones incluidas en los mismos se pueden considerar en términos generales similares [pacientes con CCR avanzado, con componente de células claras, que habían progresado al tratamiento antiangiogénico previo y con un KPS $\geq 70\%$. La mayoría de los pacientes eran varones (75%) con una mediana de edad de unos 62 años (entre el 38-40% \geq

65 años) y de raza blanca. La mediana de la duración desde el diagnóstico hasta la aleatorización también fue similar (2,6-2,8) y en ambos casos estaban representados todos los grupos de riesgo del MSKCC, siendo las proporciones similares para cada uno de los grupos].

Teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, los resultados de nivolumab y cabozantinib en la población descrita (al menos en relación a SG y TRO) no ponen de manifiesto diferencias relevantes. En relación a la SLP, cabozantinib, a diferencia de nivolumab demostró una mejora de 3,6 meses en la SLP (variable principal del estudio) comparado con everolimus, diferencia estadísticamente significativa. La mediana en la SLP alcanzada con cabozantinib fue de 7,4 meses. La observada con nivolumab fue de 4,6 meses, si bien habría que tener en cuenta una posible respuesta retardada de nivolumab.

Por otra parte, se ha localizado una publicación que incluye comparaciones indirectas realizadas entre nivolumab y cabozantinib con el método descrito por Bucher y también realizada mediante metaanálisis en red con metodología bayesiana con cuatro modelos de distribución. El método de Bucher supone proporcionalidad de los riesgos en cada estudio, una asunción que no se cumple cuando las curvas de supervivencia asociadas con dos tratamientos se cruzan. Los modelos bayesianos permitían estimaciones de SG más refinadas. De los cuatro modelos bayesianos, tres de ellos permitían que el HR se modificara con el tiempo y un modelo contenía un HR fijo (19).

La comparación indirecta mediante el método de Bucher proporcionó para SG un HR de nivolumab vs. cabozantinib de 1,09 IC 95 % (0,77- 1,54). El mejor modelo bayesiano al que se ajustaron los datos indicaba que los pacientes tratados con cabozantinib mostraban menor riesgo de muerte por cualquier causa que nivolumab hasta el quinto mes de tratamiento y a partir de ese momento eran los pacientes tratados con nivolumab los que mostraban menor riesgo de muerte. Una posible interpretación puede ser que cabozantinib puede ser más beneficioso que nivolumab en términos de SG en pacientes con un pronóstico más pobre (menos de cinco meses) mientras que nivolumab puede ser más beneficioso para pacientes con mejor pronóstico (más allá de cinco meses). Son necesarios estudios directos para evaluar ambos fármacos así como estudios para conocer la secuencia óptima de tratamiento con estos.

Junto con cabozantinib, el último fármaco autorizado en esta indicación ha sido lenvatinib. Lenvatinib (Kisplyx®), es un inhibidor de múltiples receptores de la tirosin quinasa, como por ejemplo VEGFR, RET, FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos), PDGF α (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) y KIT. Lenvatinib en combinación con everolimus, se ha estudiado en un ensayo fase II (E7080-G000-205), aleatorizado, abierto, en el que se incluyeron pacientes con CCR avanzado con histología predominante de células claras, que habían progresado a una línea de tratamiento frente el VEGFR y un ECOG de 0-1. Se aleatorizaron un total de 153 sujetos en tres brazos de tratamiento: 51 sujetos recibieron la combinación de lenvatinib (18 mg/día) y everolimus (5 mg/día); 52 sujetos recibieron monoterapia con lenvatinib (24 mg/día) y 50 sujetos fueron asignados al brazo de everolimus en monoterapia (10 mg/día). La aleatorización se estratificó en función de los niveles basales de hemoglobina y los niveles de calcio sérico corregido. La variable principal del ensayo fue la SLP y las variables secundarias la TRO y la SG. La SLP y la TRO fueron evaluadas de forma abierta por el investigador según criterios RECIST 1.1. Posteriormente se llevó a cabo una revisión post-hoc por un comité independiente, de forma ciega. La combinación de lenvatinib y everolimus consiguió una mejora en la SLP de 7,2 meses frente a everolimus considerada clínicamente

relevante (mediana de SLP 12,8 meses la combinación y 5,6 meses everolimus), HR=0,45 (IC 95% 0,26-0,79)], p=0,0029. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre lenvatinib en monoterapia y everolimus monoterapia [HR 0,62 (IC95% 0,37 – 1,04); p=0,1175]. La TRO fue del 35,3% para la combinación y de 0 para everolimus, diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante (p<0,0001). También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre lenvatinib (38,5%) y everolimus (p<0,0001). En cuanto a la SG, no se alcanzó la significación estadística entre la combinación de everolimus y lenvatinib frente everolimus (mediana SG 25,5 meses y 17,5 respectivamente) (HR=0,55 [IC 95% 0,30-1,01]; p=0,0623) (datos de corte primarios). En el análisis de SG post hoc actualizado se observó diferencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con lenvatinib y everolimus frente a pacientes tratados con everolimus (mediana SG 25,5 meses y 15,45 respectivamente) (HR=0,51 [IC 95% 0,30-0,88]; p=0,024). Sin embargo, en un segundo análisis posterior las mejoras en la SG con la combinación comparado con everolimus no fueron estadísticamente significativas [HR 0,59 (IC 95% 0,36-0,96); p=0,065] (20).

Aunque la combinación lenvatinib y everolimus consigue mejoras clínicamente relevantes en SLP y TRO la combinación no ha demostrado diferencias en SG respecto a everolimus, diferencias sí observadas con las otras dos opciones de tratamiento. Debe tenerse presente también que los datos en eficacia obtenidos con nivolumab y cabozantinib son más robustos que los obtenidos con la combinación de lenvatinib y everolimus y que el perfil de seguridad de lenvatinib y everolimus supone la combinación también de sus efectos adversos.

Por otro lado, el perfil de seguridad de cabozantinib parece aceptable y está en línea con el de otros inhibidores de la tirosina quinasa. En términos generales, el porcentaje de reacciones adversas en el brazo de cabozantinib fue similar al de everolimus, si bien las reacciones adversas grado 3 ó 4 fueron más frecuentes con cabozantinib, así como también hubo un mayor número de pacientes que precisaron reducciones de dosis e interrupciones temporales de tratamiento en el grupo de cabozantinib. La diarrea seguida de la fatiga se presentan como las reacciones adversas más frecuentes.

Hay que tener en cuenta que debido a su diferente mecanismo de acción, el perfil de seguridad y la tolerabilidad de cabozantinib es diferente al de nivolumab pero también aceptable. Lenvatinib se administra en combinación, por lo que desde un punto de vista de seguridad el uso de las monoterapias sería más recomendable.

En relación a nivolumab y cabozantinib no se conoce el efecto sobre la SG por el hecho de emplear una terapia antes que la otra.

CONCLUSIÓN

Cabozantinib ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del CCR avanzado en pacientes previamente tratados, mejorando la supervivencia global frente a everolimus en pacientes que ya habían progresado a terapia antiangiogénica previa. Ha demostrado una ganancia clínicamente relevante en SG (variable secundaria) en relación a everolimus, con una mediana en SG de 21,4 meses vs 16,5 meses con everolimus (HR 0,67 [IC 95 %: 0,53-0,83]). Mayor porcentaje de pacientes tratados con cabozantinib precisaron reducciones de dosis e interrupción de tratamiento en relación a everolimus, si bien el balance beneficio/riesgo de cabozantinib es aceptable.

Cabozantinib no se ha evaluado en pacientes con metástasis cerebrales.

El uso de cabozantinib se debe considerar como una alternativa a nivolumab en la misma línea de tratamiento, siendo ambos

opciones preferentes frente a everolimus o axitinib. Actualmente no están claramente definidas las situaciones en las que sería preferente usar nivolumab o cabozantinib.

El peor perfil de seguridad y la inmadurez de los datos de lenvatinib en combinación con everolimus deberán ser tenidos en cuenta a la hora de considerar esta combinación como opción de tratamiento en pacientes candidatos a recibir nivolumab o cabozantinib.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre cabozantinib y su alternativa (nivolumab), se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente presente progresión radiológica, clínica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadalam D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63: 1-30. Doi:10.3322/caac.21166. Epub 22013 Jan 21117
2. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 651-665. Doi:10.1016/j.hoc.2011.1004.1002
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176:2353-2358.
4. González del Alba Baamonde A. Cáncer Renal. Sociedad Española de Oncología Médica. Información disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/renal> [acceso 14 de julio de 2016]
5. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Información disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=10210&title=Kidney&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0. [acceso 14 de julio de 2016].
6. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guía Clínica sobre el carcinoma renal. European Association of Urology. 2010. Información disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/02-GUIA-CLINICA-SOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>. [Acceso 14 de julio de 2016]
7. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009; 1;27(34):5794-9
8. Ficha técnica Cabometyx®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf.
9. European Public Assessment Report de Cabometyx®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf.
10. Grief B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. Br J Cancer. 2016; 115: 505-516.
11. 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. 2016; 27 Suppl 5: v58–68.



12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Versión 1.2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. [Acceso octubre de 2016].
13. Ficha técnica Afinitor[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf. [Acceso agosto de 2016]
14. European Public Assessment Report de Afinitor[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001038/WC500022817.pdf. [Acceso agosto 2016]
15. Ficha técnica Inlyta[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf. [Acceso agosto 2016]
16. European Public Assessment Report de Inlyta[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002406/WC500132190.pdf. [Acceso agosto 2016]
17. Sherman S, Amzal B, Calvo E, Wang X, Park J, Liu Z et al. Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed. Clin Ther. 2015; 37(11):2552-59.
18. European Public Assessment Report de Opdivo[®]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf. (Acceso 14 de julio de 2016)
19. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. PloS ONE, 2016;11(6): e0155389.
20. European Public Assessment Report de Kisplyx[®]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.