



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenvatinib (Kisplyx®) en carcinoma de células renales

IPT, 36/2018. V1

Fecha de publicación: 3 de agosto de 2018[†]

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 mTOR (temsirolimus y everolimus), un anticuerpo monoclonal frente al receptor de muerte programada 1 [PD-1](nivolumab) y los últimos en incorporarse, inhibidores de tirosin-quinasa de receptores múltiples (cabozantinib y lenvatinib) se han posicionado como opciones de tratamiento válidas en primera y/o posteriores líneas de tratamiento.

LENVATINIB (KISPLYX®)

Lenvatinib está indicado en combinación con everolimus en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado tras tratamiento previo con un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Lenvatinib (Lenvima®) está indicado también para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo.

Únicamente la indicación de CCR es objeto de este IPT.

Lenvatinib (Kisplyx®) se presenta en forma de cápsulas duras de 4 mg y 10 mg.

La dosis diaria recomendada es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos de 4 mg) administrados una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día.

Farmacología (8)

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosin-quinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α y los protooncogenes KIT y RET.

Eficacia (9)

Los datos de eficacia y seguridad de lenvatinib en combinación con everolimus en el tratamiento del CCR provienen de un ensayo clínico fase 1b/2 (E7080-G000-205).

Fase 1b

El objetivo principal de la fase 1b del estudio, en el que se incluyeron 20 pacientes, fue determinar la toxicidad limitante de dosis (TLD) y la máxima dosis tolerada (MDT) de la combinación de lenvatinib y everolimus, así como establecer la dosis óptima recomendada de la combinación en la fase 2.

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

Se estableció una dosis de 18 mg/día de lenvatinib combinada con 5 mg/día de everolimus como la MDT y la dosis óptima recomendada para la segunda fase.

Fase 2

Se trata de un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado en el que se incluyeron pacientes con CCR avanzado que habían progresado a una línea de tratamiento frente al VEGFR.

Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes ≥ 18 años, con CCR avanzado o metastásico, con histología predominante de células claras, y un estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1. Los pacientes debían haber experimentado un episodio de progresión radiológica según criterios RECIST v1.1 durante o tras tratamiento con un inhibidor del VEGF. Se excluyeron pacientes con metástasis del sistema nervioso central, que hubieran presentado más de un episodio previo de progresión durante o después del tratamiento con un inhibidor de VEGF y aquellos expuestos previamente a lenvatinib o un inhibidor de mTOR.

El ensayo se llevó a cabo entre el 16 de marzo de 2012 y el 13 de junio de 2014 (fecha de corte del análisis primario). Incluyó una fase pre-tratamiento, una fase de tratamiento y una fase de extensión. La evaluación radiológica durante la fase de tratamiento se realizó cada 8 semanas desde la aleatorización hasta la progresión o el inicio de otro tratamiento.

En total 153 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 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). Los fármacos en estudio se administraron hasta progresión, toxicidad o abandono del consentimiento. Se permitió la reducción de dosis de ambos fármacos, según toxicidad.

La aleatorización se estratificó en función de los niveles basales de hemoglobina (≤ 13 g/dL vs >13 g/dL en hombres y $\leq 11,5$ g/dL vs $>11,5$ g/dL en mujeres) y los niveles de calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dL vs <10 mg/dL).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y las variables secundarias la tasa de respuesta objetiva [TRO, respuesta completa (RC) + respuesta parcial (RP)] y la supervivencia global (SG). La SLP y la TRO fueron evaluadas de forma abierta por el investigador según criterios RECIST 1.1., aunque posteriormente se llevó a cabo una revisión post-hoc por un comité independiente, de forma ciega.

La edad media de la población de estudio fue de 61,3 años; siendo un 39,2%, 44,2% y 22% mayores de 65 años en el brazo de lenvatinib y everolimus, lenvatinib en monoterapia y everolimus en monoterapia respectivamente. La mayoría de los pacientes eran varones (73,2%) y de raza blanca (97,4%). Las características basales de los pacientes en los tres grupos fueron similares en cuanto a ECOG (grupo combinado vs. lenvatinib. vs everolimus): 0 (53 vs. 56 vs. 56 %) y 1 (47 vs. 44 vs. 44 %) y grupo de riesgo MSKCC, (favorable: 24 vs. 21 vs. 24 %; intermedio: 37 vs. 35 vs. 38 %; pobre: 39 vs. 44 vs. 38 %). En cuanto al número de metástasis el porcentaje varió: 1 (35 vs. 17 vs. 10 %) 2 (29 vs. 29 vs. 30 %) y 3 o más (35 vs. 54 vs. 60 %). El tratamiento antiangiogénico más empleado en primera línea fue: pazopanib (18 vs. 25 vs. 26%), sorafenib (2 vs. 0 vs. 4%) y sunitinib (71 vs. 67 vs. 56%).

Todos los pacientes habían recibido al menos una dosis de fármaco y todos fueron incluidos en los análisis de eficacia y seguridad. En el momento del análisis primario (junio de 2014), de los 153 pacientes incluidos, 71 habían fallecido, 83 habían progresado, 23 seguían recibiendo el tratamiento en estudio y 47 habían interrumpido el tratamiento, bien por eventos adversos

(n=25) bien por progresión clínica (n=12). La proporción de pacientes que recibieron otros tratamientos posteriores fue del 28% en el grupo de la combinación, 29% en el de lenvatinib y 36% en el de everolimus.

En el momento del análisis primario (13 junio 2014) el 25,5% de los pacientes en el brazo de la combinación de lenvatinib y everolimus continuaban en tratamiento frente al 13,5% y 6% en el brazo de lenvatinib y everolimus respectivamente.

El análisis de la variable principal mostró un aumento estadísticamente significativo de la SLP en el grupo de lenvatinib más everolimus en comparación con everolimus solo [HR 0,40 (IC 95% 0,24-0,68); p=0,0005]. La mediana en la SLP fue de 14,6 meses en el brazo de la combinación y de 5,5 meses en el de everolimus. En el momento del análisis se habían producido 101 eventos (51% en el brazo de lenvatinib más everolimus, 73% en el brazo de lenvatinib y 74% en el de everolimus). En cuanto a la comparación del grupo de lenvatinib en monoterapia frente a everolimus en monoterapia, también se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la SLP (HR: 0,61; IC 95%: 0,38-0,98; p=0,048).

En la revisión independiente post hoc también se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre la combinación de lenvatinib y everolimus frente everolimus [HR 0,45 (IC 95% 0,26-0,79); p=0,0029], si bien la magnitud de la diferencia observada fue menor (mediana de SLP para la combinación de 12,8 meses y 5,6 meses para everolimus). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre lenvatinib en monoterapia y everolimus [HR 0,62 (IC 95% 0,37-1,04); p=0,1175].

Respecto a las variables secundarias, la TRO en el brazo de lenvatinib más everolimus fue del 43,1% (22/51) y del 6% (3/50) en el de everolimus (p<0,0001). Sólo un paciente en el brazo que recibió la combinación alcanzó RC. Por su parte, la TRO para lenvatinib en monoterapia fue del 26,9% (14/52) siendo la diferencia frente everolimus estadísticamente significativa (p=0,0067).

La mediana de duración de la respuesta para la combinación, lenvatinib en monoterapia y everolimus en monoterapia fue de 13 meses, 7,5 meses y 8,5 meses respectivamente.

En el análisis independiente de la TRO las diferencias observadas también fueron estadísticamente significativas tanto en la comparación de la combinación frente a everolimus [35,3% (18/51) y 0 respectivamente; p<0,0001] como en la comparación entre lenvatinib [38,5%(20/52)] y everolimus (p<0,0001).

En el momento del análisis primario (13 junio 2014) la SG fue de 25,5 meses en el brazo de lenvatinib con everolimus, de 18,4 meses en el de lenvatinib en monoterapia y de 17,5 meses en el de everolimus. No se alcanzó la significación estadística ni en la comparación de la combinación con everolimus [HR 0,55 (IC 95% 0,30-1,01); p=0,06] ni en la comparación de lenvatinib vs everolimus [HR 0,74 (IC 95% 0,42-1,31); p=0,29]. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG entre lenvatinib en combinación y everolimus en un primer análisis posterior (diciembre de 2014) [HR 0,51 (IC 95% 0,30-0,88); p=0,02], no siendo así en la comparación de lenvatinib vs. everolimus. En la segunda actualización de los resultados (31 julio 2015) 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=0,06]. Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia (E7080-G000-205)

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (n= 51)	Lenvatinib 24 mg (n=52)	Everolimus 10 mg (n= 50)
Supervivencia libre de progresión			
Eventos (%)	26 (51)	38 (73)	37 (74)
Hazard ratio (IC 95%), vs everolimus valor-p	0,40 (0,24; 0,68) p = 0,0005	0,61 (0,38; 0,98) p= 0,0479	
Mediana (IC 95%)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6;10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Respuesta objetiva			
n (%)	22 (43,1)	14 (26,9)	3 (6,0)
IC 95%	(29,3; 57,8)	(15,6; 41,0)	(1,3; 16,5)
Razón de tasas (IC 95%), vs everolimus valor-p	7,2 (2,3; 22,5) p <0,0001	4,5 (1,4; 14,7) p = 0,0067	
Respuesta completa (RC)	1 (2)	0	0
Respuesta parcial (RP)	21 (41,2)	14 (26,9)	3 (6)
Enfermedad estable (EE)	21 (41,2)	27 (51,9)	31 (62)
Mediana de duración de la respuesta			
Meses (IC 95%)	13 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)
Supervivencia global			
<i>13 junio 2014 (Análisis primario)</i>			
Eventos (%)	19 (37,3)	26 (50)	26 (52)
Hazard ratio (IC 95%), vs everolimus valor-p	0,55 (0,30; 1,01) p=0,06	0,74 (0,42; 1,31) p= 0,29	
Mediana (IC 95%)	25,5 (20,8; 25,5)	18,4 (13,3; NE)	17,5 (11,8; NE)
<i>10 diciembre 2014 (1ª actualización)</i>			
Eventos (%)	24 (47,1)	31 (59,6)	33 (66)
Hazard ratio (IC 95%), vs everolimus valor-p	0,51 (0,30 - 0,88) p=0,02	0,68 (0,41 - 1,14) 0,12	
Mediana (IC 95%)	25,5 (16,4 - NE)	19,1 (13,6 - 26,2)	15,4 (11,8 - 19,6)
<i>31 julio 2015 (2ª actualización)</i>			
Eventos (%)	32 (62,7)	34 (65,4)	37 (74)
Hazard ratio (IC 95%), vs everolimus valor-p	0,59 (0,36 - 0,96) P=0,06	0,75 (0,47 - 1,20) 0,13	
Mediana (IC 95%)	25,5 (16,4 - 32,1)	19,1 (13,6 - 26,2)	15,4 (11,8 - 20,6)

NE: no estimable

Seguridad (9)

Los datos de seguridad de lenvatinib en combinación con everolimus se basan en los resultados del ensayo fase Ib/2 205, en el que se incluyeron un total de 173 pacientes, de los cuales 62 recibieron tratamiento combinado. Los resultados de este estudio se han comparado con los datos de seguridad de estudios previos en los que lenvatinib se administró en monoterapia (n=1114).

En el estudio 205 la mediana de duración de tratamiento con la combinación de lenvatinib y everolimus fue de 8 meses (rango, 0,5-33), 7,4 meses (rango, 0,1-29,4) con lenvatinib en monoterapia y 4,1 meses (rango, 0,3-33,6) con everolimus. El 88,7% de los pacientes tratados con la combinación precisaron alguna reducción o interrupción de dosis; en comparación con el 78,8% y el 54% en los brazos de lenvatinib y everolimus respectivamente. Hubo además un 29% de pacientes en los que el tratamiento se suspendió debido a efectos adversos (EA). El promedio de la dosis diaria recibida de lenvatinib en el grupo que recibió la combinación, expresado como la mediana, fue de 13,5 mg/día (rango, 6-18), es decir, el 75% de la dosis intencionada.

Los EA más frecuentes surgidos durante el tratamiento (cualquier grado) en el brazo que recibió la combinación fueron: diarrea (80,6%), fatiga (59,7%), disminución del apetito (53,7%), vómitos (48,4%), náuseas (45,2%), hipertensión (40,3%), hipertrigliceridemia (40,3%), tos (37,1%), estomatitis (35,5%), edema periférico (33,9%), pérdida de peso (33,9%), disnea (30,6%) e hipercolesterolemia (30,6%). Los EA grado 3 ó 4 se dieron en mayor medida en los pacientes que recibieron lenvatinib combinado con everolimus (71%) o en monoterapia (79%) comparado con los que recibieron everolimus solo (50%). Los más frecuentes en el grupo de la combinación fueron: diarrea (19,4%),

fatiga (12,9%), hipertensión (12,9%), hipertrigliceridemia (12,9%), insuficiencia renal aguda (8,1%), anemia (8,1%), deshidratación (8,1%), proteinuria (8,1%) y vómitos (6,5%).

El porcentaje de pacientes que experimentaron un efecto adverso grave (EAG) fue más alto en el grupo tratado con la combinación (61,3%) comparado con los tratados con lenvatinib (53,8%) y everolimus (42%). Los EAG más frecuentes fueron deshidratación (9,7%) e insuficiencia renal aguda (8,1%).

Se registraron un total de seis eventos adversos fatales, de los cuales, dos fueron probablemente relacionadas con el medicamento en estudio según el investigador: una hemorragia cerebral en el grupo de la combinación y un infarto de miocardio en el grupo de lenvatinib en monoterapia. Los otros cuatro eventos fatales (no relacionados con el fármaco en estudio) fueron: hemorragia intracranial y sepsis (grupo de lenvatinib en monoterapia) otro caso de sepsis y una insuficiencia respiratoria aguda (grupo de everolimus en monoterapia).

No se han observado EA nuevos con la terapia combinada que no se hubieran descrito ya para lenvatinib o everolimus. Los EA cuya frecuencia ha aumentado con la combinación han sido: hipertrigliceridemia, anemia, diarrea, fatiga, vómitos, hipercolesterolemia, deshidratación e insuficiencia renal aguda. La incidencia de hipotiroidismo fue mayor en el grupo de la combinación (24,2%) que en el de everolimus (2%) y que lo observado en estudios previos con lenvatinib en monoterapia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, que recibían hormonoterapia sustitutiva. Sin embargo, la incidencia fue aún mayor en el brazo que recibió lenvatinib en monoterapia (36,5%), lo cual podría indicar que es un efecto dosis dependiente.

Los efectos adversos clínicamente significativos descritos en los ensayos con lenvatinib incluyen: hipertensión, proteinuria, tromboembolismo arterial y venoso, encefalopatía posterior reversible (PRES), toxicidad renal y hepática, perforación gastrointestinal y formación de fistulas, prolongación QTc, disminución de la fracción de eyección, hipocalcemia, hemorragia y síndrome de etritrodisestesia palmoplantar. En la mayoría de los EA, no se han visto diferencias significativas de la combinación respecto a lo descrito para cada uno de los componentes por separado.

Si bien el número de pacientes con diabetes al inicio del estudio en el grupo de la combinación era reducido (n=9), se observó una mayor incidencia en este grupo de población de insuficiencia renal aguda (22,2% vs 5,7%), hipertensión (22,2% vs 11,3%) e hipertrigliceridemia (33,3% vs 9,4%).

DISCUSIÓN

Lenvatinib en combinación con everolimus está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con CCR avanzado tras tratamiento previo con un inhibidor del VEGF.

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).

En cualquier caso, 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).

Hasta el momento, los fármacos autorizados en esta indicación son: axitinib, everolimus, nivolumab y cabozantinib.

En el ensayo clínico que ha dado la indicación a lenvatinib con everolimus (E7080-G000-205) en el tratamiento del CCR, la combinación de ambos fármacos no consiguió demostrar beneficios en términos de SG (variable secundaria) sobre everolimus en monoterapia ($p=0,06$). Si bien se observa una tendencia a favor de lenvatinib/everolimus el reducido tamaño de la muestra no tuvo potencia para detectar diferencias. Las principales limitaciones del estudio son las propias de un ensayo fase II, como son el pequeño tamaño muestral y el diseño abierto del estudio, lo que se ha tratado de solventar con un análisis de las variables de SLP y TRO post hoc de un comité independiente ciego.

El principal hallazgo de este ensayo fase II es que el grupo de la combinación lenvatinib más everolimus consigue una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 55% comparado vs. everolimus (HR 0,45 [IC 95%: 0,26-0,79]) según la evaluación del comité independiente, resultados apoyados por los encontrados en la variable secundaria tasa de respuesta objetiva, con una diferencia de medianas en SLP de 7,2 meses con la combinación de lenvatinib y everolimus frente a everolimus [mediana de la SLP de 12,8 meses para la combinación vs 5,6 meses para everolimus ($p=0,0029$)] (9), lo que puede considerarse clínicamente relevante.

Aunque los datos de variables secundarias, como la TRO y la duración de la respuesta, apoyan dichos resultados, el número tan bajo de pacientes incluidos en cada grupo y el hecho de que no se haya demostrado mejora en SG, hacen necesario confirmar dicho beneficio en un ensayo fase III con suficiente potencia estadística. Ello además permitiría evaluar el efecto de la combinación en diferentes subgrupos de pacientes. Con el fin de evaluar el impacto del perfil de seguridad de la combinación, sería deseable disponer de datos de calidad de vida, algo fundamental para determinar el ratio de beneficio de la combinación frente a la monoterapia.

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 (IC95% 0,80-1,17) $p=0,374$) (15,16).

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).

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 de 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 [IC95%: 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).

Los resultados del ensayo clínico que ha dado la indicación a cabozantinib (Cabometyx®) en el tratamiento del CCR avanzado (XL184-308) han demostrado la superioridad de éste frente a everolimus en términos de SG (variable secundaria). 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. 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%) [$p=0,001$](19).

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 metanálisis 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 (20).

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.

Aunque la combinación lenvatinib y everolimus consigue mejoras clínicamente relevantes en SLP y TRO frente a everolimus, la combinación no ha demostrado mejora en SG, diferencias sí observadas con cabozantinib y nivolumab.

En cuanto al perfil de seguridad, los EA observados fueron en general predecibles y manejables, siendo los más frecuentes diarrea, fatiga y disminución del apetito, que se presentaron en más del 50% de los pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el grupo que recibió la combinación, más del 80 % de los pacientes necesitaron disminuir la dosis o interrumpirla y que hubo mayor frecuencia de eventos adversos graves en este grupo. Además, hubo un evento adverso fatal relacionado con la administración de la combinación. Puesto que estos resultados se han obtenido en un grupo pequeño de pacientes y no se disponen de resultados a largo plazo, se hace necesario esperar a disponer de mayor información relativa al perfil de seguridad de la combinación lenvatinib y everolimus, incluyendo posibles interacciones entre ellos. Por ello y en el momento actual, el uso de las monoterapias es más recomendable desde el punto de vista de la seguridad.

CONCLUSIÓN

Lenvatinib en combinación con everolimus ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del CCR avanzado en pacientes que han progresado a una primera línea de tratamiento antiangiogénico. Ha demostrado una mejora en SLP clínicamente relevante frente a everolimus (HR 0,45, IC 95 %: 0,26-0,79), aunque no ha demostrado mejora en cuanto a la supervivencia global.

Lenvatinib asociado a everolimus no ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales, ni en pacientes que han progresado a más de una línea de tratamiento.

El uso de la combinación lenvatinib y everolimus se asocia a mayor frecuencia de eventos adversos graves frente a la monoterapia con everolimus.

En pacientes con CCR avanzado que han progresado tras tratamiento previo con antiangiogénicos, la monoterapia con nivolumab o cabozantinib se sitúa como opción preferente a axitinib y everolimus, si bien 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 Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Kisplyx® (lenvatinib).

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:610.1016/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 Kisplyx®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf.
9. European Public Assessment Report de Kisplyx®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf.
10. Grief B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer.* 2016;115:505-16
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.
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):2552-9.
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. 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.
(acceso 14 de octubre de 2016).
20. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. PloS ONE. 2016; 11(6): e0155389.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

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.