

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tivozanib (Fotivda®) en carcinoma de células renales

IPT, 14/2019. V1

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2019[†]

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 la raza caucásica. La mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 50 años, aunque se puede presentar a cualquier edad (5). En España 6.878 nuevos casos de esta enfermedad fueron diagnosticados en 2017 (6).

El CCR se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de síndromes hereditarios (5% de los casos). Aunque la etiología no está claramente dilucidada, se consideran factores de riesgo establecidos el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes en diálisis, ingesta prolongada de analgésicos, exposición a determinados tóxicos profesionales (como cadmio, asbestos y derivados del petróleo), exposición a quimioterapia citotóxica en la adolescencia, hepatopatía crónica por virus VHC, anemia falciforme y litiasis renal (6,7).

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 (6).

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

En el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con enfermedad localizada es aproximadamente 85% en comparación con el 10% en aquellos con enfermedad metastásica.

El pronóstico y las opciones de tratamiento estarán determinados por el estadiaje de la enfermedad, la edad y el estado funcional del paciente.

La activación del factor inducible por hipoxia (HIF-alfa) provoca 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 (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 interleucina-2 (IL-2) e interferón

alfa (IFN- α). Los avances recientes en la biología molecular del CCR han conducido al desarrollo terapéutico.

Actualmente, el tratamiento establecido para el cáncer renal avanzado incluye nefrectomía citorreductiva, resección de metástasis y/o terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en la administración de terapia antiangiogénica o inmunoterapia. La quimioterapia se usa ocasionalmente, en ciertos tipos de tumores. El CCR avanzado es altamente resistente a la quimioterapia convencional, la radioterapia y la terapia hormonal (8). A pesar de los avances terapéuticos en el CCR, las tasas de respuesta se mantienen bajas (9) y los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos ponen de manifiesto que los acontecimientos adversos son comunes en este tipo de tratamientos (10). La aparición de toxicidad podría limitar la eficacia de los tratamientos, obteniéndose peores resultados en salud (11).

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (12).

TIVOZANIB (FOTIVDA®)

Tivozanib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado y para pacientes adultos que nunca hayan recibido inhibidores del VEGFR ni de la vía mTOR, tras la progresión de la enfermedad después de un tratamiento previo con terapia con citoquinas para CCR avanzado.

La dosis recomendada de tivozanib es de 1340 microgramos por vía oral una vez al día durante 21 días, seguido por un periodo de descanso de 7 días, para dar lugar a un ciclo de tratamiento completo de 4 semanas. Esta pauta de tratamiento debe continuarse mientras se observe beneficio clínico o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tivozanib está disponible en cápsulas duras de 890 microgramos y de 1340 microgramos. Se pueden tomar con o sin alimentos, tragarse enteras y no se deben abrir. Las cápsulas contienen como excipiente tartrazina (E102) que puede provocar reacciones alérgicas.

Farmacología (13)

Tivozanib bloquea de forma potente y selectiva los 3 receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3) y se ha demostrado que bloquea diversas respuestas bioquímicas y biológicas inducidas por VEGF in vitro, incluida la fosforilación inducida por el ligando de VEGF de los tres VEGFR, y la proliferación de las células endoteliales humanas. La siguiente cinasa inhibida con más potencia es c-kit que es 8 veces menos sensible a la inhibición por tivozanib en comparación con VEGFR 1, 2 y 3. VEGF es un potente factor mitógeno que desempeña un papel fundamental en la angiogénesis y la permeabilidad vascular de los tejidos tumorales. Al bloquear la activación de VEGFR inducida por VEGF, tivozanib inhibe la angiogénesis y la permeabilidad vascular en tejidos tumorales, conduciendo a inhibición del crecimiento tumoral in vivo. Tivozanib tiene una selectividad relativa para los receptores de VEGF en comparación con fármacos anteriores (13).

Tivozanib, a diferencia de otros fármacos que se metabolizan predominantemente por vía citocromo P450 (CYP) se excreta en su mayor parte sin metabolizar. Estudios in vitro con tivozanib muestran un perfil de interacciones diferente, pues parece que no actúa como inductor enzimático de citocromo (13,14).

Eficacia (14)

Se ha estudiado la eficacia de tivozanib en el tratamiento del CCR avanzado en un estudio pivotal fase III (AV-951-09-301), dos estudios de soporte fase II (AV-951-07-201 y AV-951-10-202) y un estudio de extensión fase III (AV-951-09-902).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018

Estudio pivotal AV-951-09-301

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado, abierto, que compara tivozanib 1,5 mg una vez al día en una pauta de 3 semanas de tratamiento seguidas por 1 semana sin tratamiento (pauta 3/1) y sorafenib 400 mg dos veces al día, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte u otra razón para retirarse.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). En el estudio se incluyeron un total de 517 pacientes adultos (260 en el brazo de tivozanib y 257 en el de sorafenib) con CCR recurrente o metastásico con un componente de células claras, con enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.0 y nefrectomía previa para la extirpación del tumor primario y que no hubieran recibido tratamiento previo o no más de un tratamiento sistémico previo en el contexto metastásico; pacientes con estado funcional 0 o 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), y con una expectativa de vida de al menos 3 meses.

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con fármacos antiVEGF o tratamiento dirigido frente a la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR). También se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular significativa, incluyendo hipertensión arterial no controlada, infarto de miocardio, o alteraciones tromboembólicas en los 6 meses previos a la entrada en el estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales podían ser incluidos en el estudio si las metástasis habían permanecido estables durante al menos 3 meses tras el tratamiento previo.

La aleatorización se estratificó por región geográfica (América del Norte/Europa occidental, Europa central/oriental o resto del mundo); número de tratamientos previos para CCR metastásico (0 o 1); y número de órganos metastásicos implicados (1 o ≥ 2) evaluados por un radiólogo independiente ciego.

Las características basales estuvieron equilibradas entre ambos brazos de tratamiento, a excepción del estado funcional ECOG y región geográfica: mediana de edad (58,2 años tivozanib vs. 58,4 años sorafenib), sexo (varones 71,2% tivozanib vs. 73,5% sorafenib), raza (raza caucásica 95,8% tivozanib vs. 96,9% sorafenib), región geográfica (Europa Central/Oriental 88,1% tivozanib frente a 88,7% sorafenib), ECOG 1 (55,4% tivozanib vs. 45,9 % sorafenib) y tratamiento previo para CCR metastásico (sin tratamiento previo 69,6% tivozanib vs. 70,8% sorafenib). Para el 30% de los pacientes que recibieron tratamiento previo, el tratamiento predominante fue IFN- α (28,8% tivozanib y 24,1% sorafenib) y tan sólo un 1,2% en el brazo de tivozanib y 2,3% en el brazo de sorafenib, recibieron quimioterapia citotóxica. El 25% de los pacientes que recibieron tivozanib tenían ≥ 65 años. La población > 75 años, en general está poco representada en los estudios de eficacia de CCR, sólo representan el 3,1% de las poblaciones de estudio agrupadas.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según revisión radiológica independiente enmascarada (RRI). Entre las variables secundarias la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) según RRI. Otras variables secundarias fueron duración de la respuesta (DR), la seguridad y tolerabilidad y resultados de calidad de vida y salud percibidos por los pacientes (cuestionarios FACT-G, FKSI-DRS, EQ-5D, EQ-5D VAS). Además, también se comparó la SLP entre ambos brazos de tratamiento en los siguientes subgrupos pre-especificados de pacientes: ECOG basal 0/1; tratamiento previo para la enfermedad metastásica y grupo de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (14,15).

Tivozanib mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP y la TRO respecto a sorafenib mediante RRI (tabla 1 y figura 1).

Tabla 1: Análisis de la eficacia mediante revisión radiológica independiente (población de ITT)

	Tivozanib	Sorafenib	Cociente de riesgo (HR) (IC95%)	Valor p
Mediana SLP población ITT (meses) IC95%	N=260 11,9 (9,3-14,7)	N=257 9,1 (7,3-9,5)	0,797 (0,639-0,993) ^a	0,042 ^b
TRO población ITT IC95%	N=260 33,1% (27,4-39,2)	N=257 23,3% (18,3-29,0)		0,014 ^c
Mediana SLP subgrupo sin tratamiento previo para el CCRm (meses) IC95%	N=181 12,7 (9,1-15,0)	N=181 9,1 (7,3-10,8)	0,756 (0,580-0,985) ^d	0,037 ^e
Mediana SLP subgrupo con tratamiento previo para el CCRm (meses) IC95%	N=78 11,9 (8,0-16,6)	N=76 9,1 (7,2-11,1)	0,877 (0,587-1,309) ^d	0,520 ^e

Abreviaturas: CCRm = carcinoma de células renales metastásico; HR = Hazard Ratio; IC95% = intervalo de confianza del 95%; ITT = tratamiento por intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = tasa de respuesta objetiva.

^a Cociente de riesgo (Hazard Ratio) para el grupo de tivozanib frente al grupo de sorafenib, basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Los factores de estratificación son el número de tratamientos previos (0 o 1) y el número de localizaciones metastásicas/órganos afectados (1 o ≥ 2). Suponiendo riesgos proporcionales, un cociente de riesgo menor de 1 indica una reducción en el cociente de riesgo a favor de tivozanib.

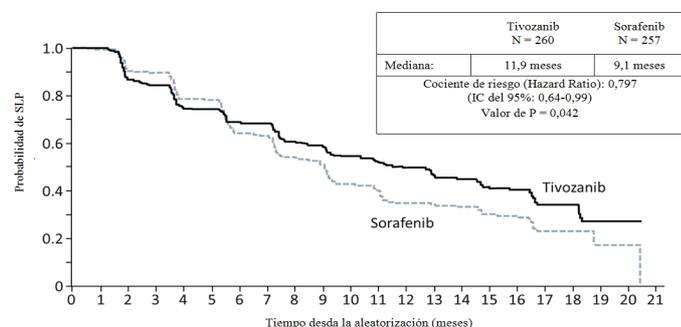
^b valor de p basado en prueba de orden logarítmico estratificada. Los factores de estratificación son el nº de tratamientos previos (0 o 1) y el nº de localizaciones metastásicas/órganos afectados (1 o ≥ 2).

^c valor de p basado en estadístico de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado. Los factores de estratificación son el número de tratamientos previos (0 o 1) y el número de localizaciones metastásicas/órganos afectados (1 o ≥ 2).

^d Cociente de riesgo (Hazard Ratio) para los análisis de subgrupos del grupo de tivozanib frente al grupo de sorafenib, basados en un modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado. Suponiendo riesgos proporcionales, un cociente de riesgo menor de 1 indica una reducción en el cociente de riesgo a favor de tivozanib.

^e valor de p para análisis de subgrupos de acuerdo con una prueba de orden logarítmico estratificada.

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión, revisión radiológica independiente (Población ITT)



El análisis de subgrupos mostro consistencia para los diferentes subgrupos analizados en la SLP (figuras 2 y 3).

Figura 2. Forest plot: cocientes de riesgo (HR) de subgrupos pre-especificados para la supervivencia libre de progresión (Población ITT)

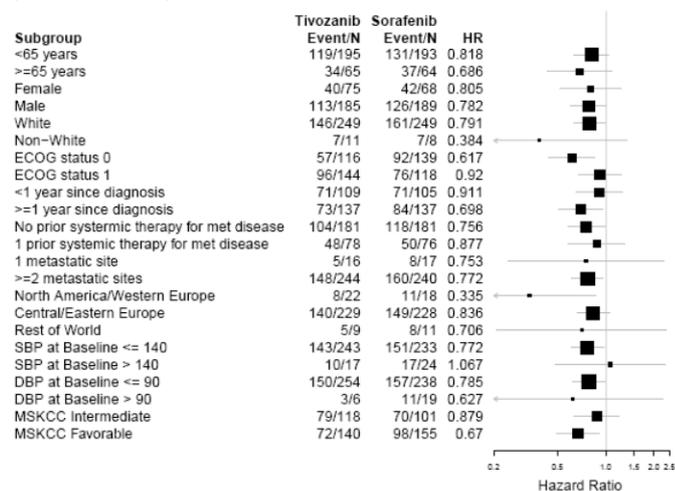
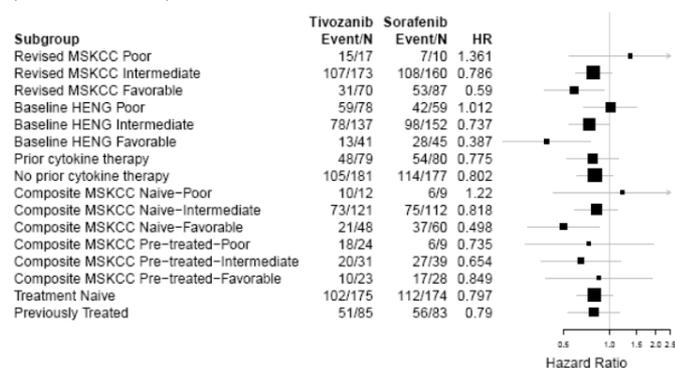


Figura 3. Forest Plot: cocientes de riesgo (HR) de subgrupos exploratorios para la supervivencia libre de progresión (Población ITT)



Los resultados de SG, que no alcanzaron la significación estadística, mostraron una diferencia de 2,6 meses entre los dos grupos de tratamiento a favor de sorafenib (28,2 meses (IC95%: 22,5-33,0) tivozanib vs. 30,8 meses (IC95%: 28,4-33,3) sorafenib (HR=1,147; IC95% [0,896-1,470]; p=0,276). Sin embargo, se debe tener en cuenta en relación a este análisis que el diseño del estudio, sólo permitía el entrecruzamiento en los pacientes que recibieron inicialmente sorafenib, de modo que el 70% recibió tivozanib posterior, mientras que sólo el 38,4% recibió algún tipo de tratamiento posterior en el brazo de tivozanib (14,15).

El resultado de TRO por RRI favorece a tivozanib sobre sorafenib (33,1% vs. 23,3% respectivamente), si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas según la evaluación del investigador. La mediana de la DR por RRI fue de 15 meses para tivozanib en comparación con 12,9 meses para sorafenib (HR 0,823; [IC90%: 0,488-1,388]).

En cuanto a la calidad de vida y salud percibida por los pacientes, los resultados fueron comparables entre los grupos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas.

Estudio Fase III AV-951-09-902 de extensión:

Los pacientes asignados a tivozanib o sorafenib que completaron el estudio pivotal AV-951-09-301 sin PE continuaron con tivozanib o sorafenib respectivamente. A los pacientes con PE (criterios RECIST) con sorafenib, se les ofreció la posibilidad de cruzar a tivozanib. El estudio de extensión sólo constaba de un brazo de tratamiento.

Entre los criterios de exclusión para entrar en el estudio se encuentran: progresión de metástasis cerebrales, anomalías hematológicas o bioquímicas, hipertensión no controlada y estar con otro tratamiento oncológico. El tratamiento continuó hasta la progresión clínica o documentada de la enfermedad, o toxicidad inaceptable. La evaluación de la enfermedad y las respuestas fue realizada por el investigador; no hubo RRI.

En este estudio 161 pacientes del brazo de sorafenib del estudio AV-951-09-301 cruzaron a tivozanib. En estos pacientes, la mediana de SLP fue de 11 meses (IC95%: 7,3-12,7 meses) y la mediana de SG fue de 21,6 meses (IC95%: 17,0-27,6 meses). La TRO fue del 18,0% (IC95%: 12,4%-24,8%). La mediana de la DR fue de 15,2 meses. Ninguno de estos pacientes tuvo respuesta completa (18% respuesta parcial, 52% enfermedad estable, 21% progresión de la enfermedad).

La mediana de SLP por evaluación del investigador, incluidos los datos del estudio pivotal y de extensión para la población con ITT, fue de 14,7 meses con tivozanib en comparación con los 9,7 meses con sorafenib [HR 0,755; (IC95%: 0,617-0,922); p = 0,006].

Seguridad (14)

Los datos de seguridad de tivozanib se basan en los resultados de los estudios en CCR disponibles hasta el momento (en monoterapia y en combinación) y del estudio de extensión principalmente. Los eventos adversos (EA) más comunes (≥ 20%) observados en la población de CCR tratados con tivozanib en primera línea fueron hipertensión, diarrea, disfonía, y fatiga. La mayoría de los EA fueron grado 1-3. Los EA ≥ grado 3 más comunes fueron hipertensión, fatiga y astenia. Los efectos menos comunes, pero más graves incluyen trastornos hepáticos, eventos embólicos y trombóticos arteriales y venosos, hemorragia e insuficiencia cardíaca, entre otros. Este perfil de EA está en línea con los descritos para otros inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). No se puede descartar un riesgo de prolongación del intervalo QT/QTc en base a los datos disponibles, por tanto, se debe monitorizar periódicamente a través de un ECG.

Los EA de especial interés que ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de tivozanib que en el de sorafenib en el estudio pivotal fueron: hipertensión (47,5% vs. 37,4%), eventos embólicos y trombóticos arteriales (4,6% vs. 3,1%), eventos embólicos y trombóticos venosos (2,3% vs. 0,8%), isquemia cerebrovascular (3,5% vs. 1,9%), hemorragia (12,7% vs. 7,0%), hipertiroidismo (1,5% vs. 1,2%), hipotiroidismo (5,4% vs. 2,3%), pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda (cada uno 0,8% vs. 0,4%) y proteinuria (9,3% vs. 8,6%). También hubo un aumento de lipasa en el estudio pivotal (9,3% tivozanib vs. sorafenib 4,6%). Fueron más frecuentes en el brazo de sorafenib respecto a tivozanib: encefalopatía no infecciosa/delirio incluyendo síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (1,2% vs. 0,8%), trastornos hepáticos (10,1% vs. 8,1%), insuficiencia cardíaca (1,6% vs. 1,5%) y eritrodismestesia palmoplantar (54,1% vs. 13,9%).

La incidencia de EA con un resultado de muerte en el estudio pivotal AV-951-09-301 fue mayor en el grupo de tivozanib en comparación con el brazo de sorafenib (10,8% vs. 5,8%). Esto fue en gran parte debido a una mayor incidencia de muertes por progresión en el brazo de tivozanib en comparación con sorafenib (3,5% vs. 0,8%). En cuanto a los EA graves, estos se informaron en el 19,9% en los datos agrupados de tivozanib en monoterapia mientras que en el estudio pivotal, fue del 28,6% en el brazo de tivozanib y 21,8% en el brazo de sorafenib.

En el estudio pivotal, la reducción de la dosis debido a EA en el brazo de sorafenib fue superior frente al brazo de tivozanib (37,4% vs. 11,6%), al igual que interrupciones del tratamiento (37% vs. 22,4%). Además, los EA más comunes que llevaron a la reducción o interrupción de la dosis en la población de CCR también fueron

diferentes en ambos brazos de tratamiento, las reducciones de dosis debidas a síndrome mano-pie fueron más frecuentes con sorafenib que con tivozanib (18% vs. 2%), así como las debidas a diarrea (5% con sorafenib vs. 1% con tivozanib) y por hipertensión (4% vs. 2%). En el caso de la hipertensión, en el estudio pivotal sólo el 2% de los pacientes requirió reducción de dosis por este motivo y en menos del 1% de los pacientes hubo que discontinuar el tratamiento (14,15).

En un estudio de seguridad cardíaca de 50 pacientes con tumores sólidos avanzados tratados con tivozanib a una dosis de 1340 microgramos al día durante 21 días, la variación media respecto a la situación basal en el QTcF fue de 6,8 ms el día 21 de administración. El cambio máximo en el QTc respecto al momento basal fue de 9,3 ms (IC del 90%: 5-13,6), que se produjo 2,5 horas después de la administración el día 21. El cambio en la tendencia central de todos los días medidos y en todos los momentos fue de 2,2 ms. Ningún sujeto tuvo una variación nueva > 500 ms en el QTcF; 2 pacientes (4%) tuvieron valores de QTcF > 480 ms. Un sujeto (2%) tuvo una variación media > 60 ms respecto al momento basal en el QTcF y 6 sujetos (12%) tuvieron un cambio de 30 ms a 60 ms respecto al momento basal (13).

Se han producido disfonía, diarrea, cansancio, disminución de peso, disminución del apetito e hipotiroidismo con más frecuencia en los pacientes \geq 65 años (13).

DISCUSIÓN

Los resultados terapéuticos en CCR avanzado (CCRa) han sido históricamente pobres considerándose un tumor quimiorresistente. La introducción de nuevos fármacos dirigidos a inhibir la vía del VEGF y la vía de mTOR, y los inhibidores del receptor de muerte programada (PD-1), han supuesto un cambio en el tratamiento del CCRa, hasta entonces basado en citoquinas (IL-2 e IFN- α), consiguiéndose una mejora en la tasa de respuesta global (TRG) con un perfil de seguridad más favorable (16). Pero a pesar de los nuevos tratamientos de primera y segunda línea, la SG a los cinco años sigue siendo pobre y las respuestas completas y duraderas son raras (16).

Tivozanib en primera línea

En el ensayo pivotal, sorafenib fue el comparador utilizado, sin embargo en práctica clínica se prefiere el uso de otras opciones tales como sunitinib (17,18). En este estudio se observó un aumento de la SLP (variable principal) en el grupo tivozanib respecto a sorafenib de 3,6 meses (12,7 tivozanib vs. 9,1 meses sorafenib; $p=0,037$) (13,15). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento (28,2 meses tivozanib vs. 30,8 meses sorafenib; $p=0,276$). Este resultado podría estar condicionado por el cruce de pacientes en el estudio de extensión.

La toxicidad de tivozanib en primera línea fue la esperada para un inhibidor de VEGF y se considera manejable. Los efectos adversos más frecuentes con tivozanib fueron hipertensión (que afecta a casi la mitad de los pacientes) y cambios en la voz, cansancio y diarrea (que afectan a casi una cuarta parte de los pacientes) (14). Fueron más frecuentes en el brazo de sorafenib respecto a tivozanib la encefalopatía no infecciosa/delirio incluyendo síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (1,2% vs. 0,8%), trastornos hepáticos (10,1% vs. 8,1%), insuficiencia cardíaca (1,6% vs. 1,5%) y eritrodismestesia palmoplantar (54,1% vs. 13,9%) (14).

Las reacciones adversas graves más importantes comunicadas con sorafenib son infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia, crisis hipertensiva/hipertensión y las reacciones adversas más frecuentes diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie (síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar) y exantema (19).

Los datos muestran un perfil de seguridad diferente de tivozanib comparado con sorafenib.

Actualmente, las guías de práctica clínica, como la de la ESMO (European Society for Medical Oncology) o la de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), recomiendan como tratamiento de primera línea en CCR no resecable con histología predominante de células claras y en estadio IV, en pacientes con pronóstico bueno o intermedio, los inhibidores de la tirosina quinasa de VEGF (sunitinib y pazopanib) o agentes antiangiogénicos como bevacizumab en combinación con IFN- α , y opcionalmente, IL-2 a altas dosis, sorafenib, o bevacizumab con IFN- α a dosis bajas. En pacientes con mal pronóstico recomiendan temsirolimus (inhibidor de la vía m-TOR) (17,18).

Sunitinib inhibe selectivamente PDGFR, VEGFR, c-KIT y FLT-3 y tiene actividad antineoplásica y antiangiogénica. En un ensayo fase III (20) de sunitinib vs. IFN- α en 750 pacientes con CCR metastásico (CCRm) sin ningún tratamiento sistémico previo, con duración media del tratamiento con sunitinib de 11,1 meses (rango: 0,4-46,1) y de 4,1 meses (rango: 0,1-45,6) para el tratamiento con IFN- α , se obtuvo una mayor tasa de respuesta con sunitinib (31% vs. 6%) así como un mayor tiempo hasta progresión (variable principal), SLP de 11 meses vs. 5,1 meses estadísticamente significativa (HR = 0,415; IC95%: [0,320-0,539], valor $p < 0,001$), por lo que en los pacientes con CCRm y riesgo bajo o intermedio, el tratamiento con IFN- α como primera línea es inferior a sunitinib. En el análisis final, la TRO por evaluación del investigador fue del 46% (IC95%: 41%-51%) para el grupo de sunitinib y del 12% (95% IC95%: 9%-16%) para el brazo de IFN- α ($p < 0,001$). También hubo una mayor SG con sunitinib (26,4 vs. 21,8 meses, HR=0,821 (IC95%: [0,673-1,001]; $p = 0,051$) (20). En los pacientes que no recibieron tratamiento después del estudio, la mediana de la SG fue de 28,1 meses en el grupo de sunitinib en comparación con 14,1 meses en el de IFN- α ($p = 0,003$). En los pacientes que pasaron de IFN- α a sunitinib ($n = 25$; 7%) la mediana de la supervivencia fue de 26,4 meses en comparación con 20 meses con sunitinib e IFN- α , respectivamente ($p = 0,03$) (21). Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento se notificaron en el 23,7% de los pacientes que recibieron sunitinib (frente a un 6,9% de los pacientes que recibieron IFN- α), un 20% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con sunitinib por reacciones adversas (frente a un 23% en el grupo de IFN- α), 54% interrumpieron el tratamiento con sunitinib (frente a un 39% con IFN- α) y un 52% redujeron la dosis (27% con IFN- α) (21). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o hasta retirada del estudio. Los EA grado 3 relacionados con sunitinib fueron hipertensión (12%), fatiga (11%), diarrea (9%) y síndrome mano-pie (9%), hipotiroidismo (2%), neutropenia (18%), linfopenia (18%) e incremento de la lipasa (18%). También se ha descrito descenso de la fracción de eyección ventricular (13%), siendo un 2% EA grado 3 (21). En este ensayo todos los pacientes tenían una histología de células claras, sin metástasis cerebrales y la gran mayoría de pronóstico bueno o intermedio (90%) y con nefrectomía previa al inicio del tratamiento.

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y sunitinib fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fistula, prolongación del intervalo QT, *Torsade de Pointes* y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados. Entre las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en sunitinib se incluyen, acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax (20). Pazopanib es otro inhibidor de la angiogénesis por vía oral dirigido contra VEGFR, PDGFR y c-KIT. En un estudio fase III aleatorizado 2:1

de pazopanib comparado con placebo en pacientes con CCR de células claras metastásico o localmente avanzado que no habían sido tratados previamente o que habían recibido una primera línea con citoquinas, la SLP (SLP en la población global: 9,2 vs. 4,2 meses, HR = 0,46; IC95%: [0,34-0,62]; $p < 0,0001$. SLP en la subpoblación de pacientes sin tratamiento previo: 11,1 vs. 2,8 meses; HR = 0,40; IC95%: [0,27-0,60]; $p < 0,0001$) y la mediana de SG fue de 22,9 meses y 20,5 meses [HR = 0,91 (IC 95%: 0,71-1,16; $p = 0,224$)] para los pacientes aleatorizados en el brazo de pazopanib y placebo respectivamente. Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron pazopanib en la parte de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de pazopanib (22). Las reacciones adversas más comunes (<10% de los pacientes) con pazopanib son la diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico (23).

El estudio fase III de no inferioridad COMPARZ, comparó pazopanib con sunitinib en primera línea, mostró que pazopanib no era inferior a sunitinib en cuanto a SLP y SG. La SLP fue de 8,4 meses con pazopanib (IC95%: 8,3-10,9) y de 9,5 meses con sunitinib (IC95%: 8,3-11,1), HR = 1,05; IC95%: [0,90-1,22]. La TRO fue mayor para pazopanib que para sunitinib (31% vs. 25%, $p = 0,03$). La SG del grupo con pazopanib fue de 28,4 meses (IC95%: 26,2-35,6) y de 29,3 meses con sunitinib (IC95%: 25,3-32,5), HR = 0,91; IC95%: [0,76-1,08], $p = 0,28$. El perfil de seguridad de ambos es diferente (22), así los pacientes tratados con pazopanib presentaron alteraciones de la función hepática, elevación de AST/ALT, decoloración del cabello e hipertensión de todos los grados, mientras que los pacientes tratados con sunitinib principalmente alteraciones hematológicas. En general, hubo menos episodios de reacciones adversas en el grupo de pazopanib, en concreto, el síndrome mano-pie, mielosupresión y estomatitis, mucositis y rash. El estudio COMPARZ demostró que pazopanib y sunitinib tienen una eficacia similar con diferente perfil de toxicidad.

Temsirolimus, es un inhibidor específico de la proteína mTOR serina/treonina kinasa, cuya eficacia en primera línea de CCRm se ha demostrado en pacientes de mal pronóstico (24).

La IL-2 en el CCRm ha obtenido tasas de respuesta variables, entre el 7 y el 27%. El régimen óptimo de IL-2 no está claro, pero se han logrado respuestas completas a largo plazo (> 10 años) con bolos de IL-2 en dosis altas (25), pero, presenta una tasa de mortalidad del 4% que no justifica la escasa tasa de respuesta (26). La IL-2 como monoterapia podría tener utilidad en pacientes seleccionados (buen estado general, tipo células claras, solo con metástasis pulmonares) pero la mayoría de los pacientes no toleran las dosis altas. Su elevada toxicidad y la aparición de tratamientos más efectivos, hace que prácticamente esté en desuso.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-A. En un ensayo clínico (BO17705) fase III aleatorizado y doble ciego ($n = 649$) en pacientes con CCR avanzado y/o metastásico que comparaba bevacizumab + IFN- α con la monoterapia con IFN- α , la combinación aumentó significativamente en 4,8 meses la mediana de SLP (10,2 vs. 5,4 meses, HR = 0,63; IC95%: [0,52-0,75], $p < 0,0001$) en los pacientes de riesgo bajo e intermedio y la TRO tumoral (31,4% vs. 12,8%, respectivamente, $p < 0,0001$) (27). Sin embargo, el aumento de 2 meses (23,3 vs. 21,3) en la SG (objetivo principal) no fue significativo (HR = 0,91; IC95%:

[0,76-1,10], $p = 0,3360$). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN- α /placebo y 55% bevacizumab/IFN- α) recibieron tras el ensayo, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, que podrían tener impacto en los resultados de la SG (28).

Sunitinib, pazopanib y bevacizumab en combinación con IFN- α han desplazado a las citoquinas y al IFN- α como estándar de tratamiento en pacientes con CCRm que no han recibido tratamiento previo. Con estos agentes, se consiguen medianas de SLP y SG de entre 9-11 y 26-32 meses respectivamente, en el caso de pacientes con buen pronóstico o intermedio y en pacientes con mal pronóstico de 5,5 y 10,9 meses con temsirolimus. De hecho, temsirolimus está indicado en el tratamiento de CCR avanzado en pacientes que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

El ensayo clínico TAURUS (NCT01673386) está actualmente evaluando la eficacia de tivozanib frente a sunitinib en un entorno de primera línea y también hay un ensayo de fase III en primera línea de tivozanib en comparación con pazopanib, los cuales podrán arrojar más luz sobre el posicionamiento de tivozanib en primera línea del CCRm frente a las alternativas actuales. Pero por el momento, teniendo en cuenta que no se disponen de comparaciones directas entre las diferentes alternativas de tratamiento en pacientes con CCR que no han recibido tratamiento previo y con las dificultades de las comparaciones indirectas debido a la heterogeneidad de los estudios, tivozanib se considera en el momento actual una alternativa terapéutica más en primera línea. En la elección se deberá tener en cuenta las características del paciente, el perfil de seguridad y contraindicaciones en cada caso.

Tivozanib en segunda línea tras citoquinas

Los resultados del estudio pivotal fase III AV-951-09-301 que compara tivozanib con sorafenib en pacientes con CCR avanzado, tivozanib no mostró una mejora estadísticamente significativa respecto a sorafenib mediante revisión radiológica independiente en la SLP (11,9 meses tivozanib vs. 9,1 meses sorafenib [HR 0,877; (IC95%: 0,587-1,309), $p = 0,520$]) en el subgrupo de pacientes con un tratamiento previo para la enfermedad metastásica. La duración media de la respuesta por RRI fue de 15 meses para tivozanib en comparación con 12,9 meses para sorafenib (14). Se debe tener en cuenta que una gran proporción de pacientes comenzó un nuevo tratamiento antes de la progresión y que la eficacia de tivozanib no se considera robustamente demostrada. Los EA más frecuentes con tivozanib fueron hipertensión (48%), disfonía (27%), fatiga (26%), diarrea (26%) y astenia (18%), los cuales están en línea con los EA conocidos de otros TKI para el tratamiento de CCR avanzado que incluyen inhibidores de VEGF. El perfil de seguridad de tivozanib en estos pacientes se considera aceptable y es manejable.

Cuando el tratamiento en pacientes que han recibido en primera línea citoquinas falla, bien sea por progresión de la enfermedad o por intolerancia, el tratamiento de segunda línea en pacientes adultos con CCR avanzado sería con inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib o pazopanib) según la guía ESMO (18), si bien también tiene indicación aprobada en este contexto axitinib.

Actualmente el tratamiento de primera línea con citoquinas prácticamente no se utiliza debido a su elevada toxicidad y a la existencia de tratamientos autorizados más efectivos, por lo que no se espera que haya pacientes que inicien tratamiento con tivozanib tras la progresión con citoquinas para CCR avanzado. En cualquier caso, la secuencia óptima de tratamiento está todavía por determinar.

CONCLUSIÓN

Tivozanib ha demostrado en un estudio pivotal abierto un aumento de la SLP de 3,6 meses respecto a sorafenib [HR=0,756 (IC 95% 0,580-0,985)] en pacientes naïve con CCR avanzado. Sin embargo, es difícil

estimar la magnitud del efecto sobre SG debido al cruce de pacientes del brazo de sorafenib al brazo de tivozanib, sin que hayan podido detectarse diferencias estadísticamente significativas en términos de SG [HR=1,147 (IC 95% 0,896-1,470)] entre ambos tratamientos.

En cuanto al perfil de seguridad comparado, un mayor porcentaje de pacientes tratados con sorafenib precisaron reducciones de dosis e interrupción del tratamiento en relación con tivozanib, presentando ambos medicamentos un diferente perfil de toxicidad.

No se dispone de comparaciones directas entre tivozanib y otras alternativas aprobadas para la misma indicación como sunitinib, pazopanib, bevacizumab en combinación con interferon alfa o temsirolimus. Si bien la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta, con los datos actualmente disponibles y a la espera de los estudios comparativos actualmente en curso que podrían ser relevantes para el posicionamiento, tivozanib se considera una opción terapéutica más en el tratamiento del CCR avanzado de primera línea para la mayoría de los pacientes, sin que por el momento puedan ponerse de manifiesto diferencias relevantes en la relación beneficio/riesgo de tivozanib y los otros fármacos.

Por tanto, podrían ser opciones alternativas, salvo en casos particulares en que por cuestiones de tolerabilidad individual o contraindicación de los otros fármacos, se prefiera el uso de un agente específico.

No hay datos en pacientes con ECOG ≥ 2 y en aquellos con metástasis cerebrales.

No se espera que exista un uso de tivozanib en pacientes previamente tratados con citoquinas en CCR avanzado, ya que actualmente el tratamiento de primera línea con estos fármacos no se considera práctica clínica habitual.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En la selección de tivozanib y las opciones alternativas se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia, salvo en casos particulares en que, por cuestiones de tolerabilidad individual o contraindicación de los otros fármacos, se prefiera el uso de un agente específico.

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 2013 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. Las cifras del Cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. Depósito Legal: M-3161-2018 Información disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf. [Acceso febrero 2018].
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=102_10&title=Kidney&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0. [Acceso enero de 2018].
6. González del Alba Baamonde A. Cáncer Renal. Sociedad Española de Oncología Médica. Información disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/informacion-tipos-cancer/genitourinario/renal>.
7. 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>.
8. Hudes et al. NCCN Task Force Report: Optimizing Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma With Molecular Targeted Therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2011 February; 9(01):S1-29.
9. Lam JS, et al. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. World J Urol Berl. 2005;23(3):202-12.
10. Méndez-vidal MJ, Martínez Ortega E, Montesa Pino Á, Pérez Valderrama B, Viciano R. Management of adverse events of targeted therapies in normal and special patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev Dordr. 2012;31:S19-27.
11. Porta C, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. Cancer Med. diciembre de 2014;3(6):1517-26.
12. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
13. Ficha técnica de Fotvida® (tivozanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/004131/WC500239033.pdf. [Acceso febrero 2018].
14. European Public Assessment Report de Fotvida® (tivozanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004131/WC500239035.pdf. [Acceso febrero 2018].
15. Motzer RJ, et al. Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. J Clin Oncol 2013; 31(30):3791-99.
16. Grief B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new Horizons. Br J Cancer. 2016;115:505-16.
17. Escudier B, Porta C, Schmidinger, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Clinical practice guidelines renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2016; 27 (Supplement 5): 58-68.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Versión 1.2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. [Acceso febrero de 2018].
19. Ficha técnica de Nexavar® (sorafenib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06342001/FT_06342001.pdf. [Acceso febrero 2018].
20. Ficha técnica de Sutent® (sunitinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06347001/FT_06347001.html.pdf. [Acceso febrero 2018].
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584-90.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib vs. sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369 (8):722-31.



23. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628001/FT_10628001.html.pdf. [Acceso febrero 2018].
24. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl Med. 2007;356:2271-81.
25. Mc Dermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 vs. subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2005;23:133---41.
26. Herrmann E, Bieri S, Wülfing C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. World J Urol. 2010;28:303-9.
27. Ficha técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04300001/FT_04300001.pdf. [Acceso febrero 2018].
28. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010;28:2144-50.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación
Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección
de Farmacia Servicio Navarro de Salud**

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 Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.