

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Cabozantinib (Cabometyx®) en el tratamiento del CHC avanzado (BCLC C) en pacientes previamente tratados previamente con sorafenib

1. RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario más frecuente y a nivel mundial la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer, con una incidencia de más de 850000 casos año (1). Aunque bien es cierto que la mayoría de los casos ocurren en países en desarrollo, su incidencia ha aumentado en los países occidentales debido a la cirrosis por hepatitis B, C y a la esteatohepatitis no alcohólica. Afortunadamente, su prevalencia tiende a disminuir en los países occidentales gracias a la vacuna preventiva anti-VHB y al tratamiento anti-VHC. Sin duda, un área de mejora se debe centrar en mejorar la detección de CHC en base a los programas de *screening* en los pacientes en riesgo para ofrecer un tratamiento curativo. A pesar de estos programas, no es, desgraciadamente, infrecuente los casos diagnosticados en estadio avanzado (2). Cuando ello ocurre, se descarta la aplicación de las terapias clasificadas como curativas (cirugía, trasplante y ablación) (3), optándose en este contexto, si el estado funcional del paciente lo permite, por aquellas opciones de tratamiento sistémico licitadas en este escenario. Hasta hace un año, la única opción se basaba en el empleo de sorafenib. Su aprobación en CHC se basó en los resultados del ensayo SHARP, un estudio multicéntrico, fase III, doble ciego, controlado con placebo (4) que comparó, en pacientes con CHC que no hubieran recibido tratamiento sistémico, sorafenib (a dosis de 400 miligramos (mg), dos veces al día) versus placebo. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 10.7 meses en los pacientes tratados con sorafenib versus 7.9 meses en los tratados con placebo (HR: 0.69 IC 95% 0.55-0.87; $p < 0.001$). Recientemente se ha producido la aprobación de regorafenib para el tratamiento de segunda línea del CHC en base a los resultados del estudio RESORCE (5) y ya en 2018 se ha autorizado lenvatinib (6) para el tratamiento de primera línea. En el estudio RESORCE se analizó el papel de regorafenib en pacientes con CHC que habían progresado a sorafenib a través de un estudio fase 3 randomizado, doble ciego, multicéntrico (7). El estudio demostró una mejoría en la mediana SG (10.6 meses) versus 7.8 meses con placebo (HR:0.63 (IC 95% 0.50-0.79; $p < 0.0001$).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una diana terapéutica establecida en CHC, pero el beneficio clínico obtenido hasta ahora con agentes antiangiogénicos se puede considerar muy modesta. Tanto VEGF como los receptores tirosina quinasa MET y AXL son inducidos por la hipoxia tumoral (8). Es conocido el rol

que MET y AXL desempeñan en la biología tumoral, interviniendo en la promoción de la transición epitelio-mesénquima, en la selección de un fenotipo más invasor y prometastático (9), o en la resistencia a agentes antiangiogénicos (10). De esta forma en CHC, la alta expresión de MET o AXL se asocia a peor pronóstico (11) encontrándose asociación entre la expresión MET o su activación y el tratamiento previo con sorafenib o con resistencia al sorafenib en modelos preclínicos (12).

Cabozantinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de VEGFR 1, 2 y 3, MET y AXL. El estudio CELESTIAL (13) analizó el papel de cabozantinib vs placebo en un estudio de diseño fase III, aleatorizado, doble-ciego y multicéntrico llevado a cabo en 95 centros de 19 países. Sobre un total de 707 pacientes analizados, el ensayo mostró un incremento significativo de la SG 10.2 meses con cabozantinib vs. 8,0 meses con placebo (HR: 0.76; IC 95% 0.63-0.92; $p=0,005$). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) también fue significativamente superior: 5.2 meses con cabozantinib vs 1.9 meses con placebo (HR:0.44; IC 95%: 0.36-0.52; $p<0,001$). La tasa de respuestas objetivas (TRO) fue del 4% en el grupo tratado con cabozantinib y del 0.4% en el grupo tratado con placebo ($p=0,009$). Los efectos adversos grado 3 ó 4 se observaron en el 68% de los pacientes tratados con cabozantinib y en el 36% de aquellos tratados con placebo, destacando la eritrodisestesia palmar-plantar (17% con cabozantinib vs. 0% con placebo), la hipertensión arterial (16% vs. 2%), la transaminitis (12% vs. 7%), la astenia (10% vs. 4%), y la diarrea (10% vs. 2%).

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO, la magnitud del beneficio clínico (MCBS) en este estudio de cabozantinib en CHC avanzado en progresión a sorafenib se categoriza dentro del grupo 2.a ("tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia global y rama de tratamiento estándar inferior a 12 meses"). La evaluación se realiza para una HR de 0.76, con lo que correspondería un MCBS=1 (14). La guía práctica ESMO contempla el uso de cabozantinib en segunda línea tras sorafenib con un nivel de evidencia 1 (evidencia basada en al menos un ensayo controlado aleatorio con tamaño muestra suficiente y buena calidad metodológica, por tanto bajo potencial de sesgo, o meta-análisis de ensayos aleatorios correctamente realizados sin heterogeneidad muestral) y un grado de recomendación A (marcada evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, se recomienda su utilización encarecidamente). La guía NCCN v.1.2019 incluye la indicación de cabozantinib limitada a pacientes con reserva funcional hepática adecuada, Child-Pugh A (categoría 1: Sobre la base de un alto nivel de evidencia, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada).

No hay datos clínicos ni biomarcadores disponibles que permitan seleccionar mejor a las pacientes, por lo que la decisión sobre el uso de cabozantinib debe realizarse en un entorno de comprensión adecuada por la paciente del beneficio escaso en términos absolutos (2.2 meses de beneficio en SG respecto a placebo).

En base a lo anteriormente descrito se recomienda el tratamiento con cabozantinib en pacientes afectos de CHC avanzado (Child Pugh A BCLC C) tratados previamente con sorafenib y que se hayan mostrado intolerantes o hayan progresado a dicho fármaco.

2. TÍTULO: Cabozantinib (Cabometyx®) en el tratamiento del CHC avanzado (BCLC C) en pacientes previamente tratados previamente con sorafenib

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Enero 2019

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Malato de cabozantinib (XL 184, BMS907351)

4.1.2. Nombre comercial

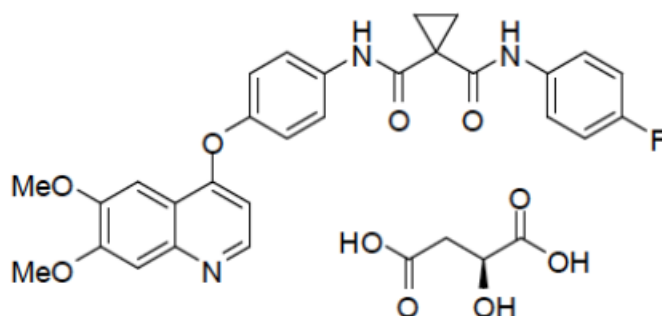
Cabometyx®

4.1.3. Estructura química

Cabozantinib es un inhibidor de tirosina-quinasa que fue desarrollado por Exelixis Inc., siendo su nombre químico, según la IUPAC, el de : N-(4-((6,7-Dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

Fórmula química: C₂₈H₂₄FN₃O₅·C₄H₆O₅

Peso molecular: 635.6 daltons



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento de pacientes adultos con CHC avanzado (BCLC C), en pacientes previamente tratados con sorafenib

4.1.5. Laboratorio

IPSEN Pharma

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Inhibidores de la tirosina-quinasa. L01XE26.

4.1.7. Vía de administración

Oral

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Cabozantinib se administrará en un hospital bajo la indicación y control de un médico experimentado

4.1.9. Presentaciones

Forma Farmacéutica y Dosis	NºUnidades/envase
CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película	30 comprimidos (forma redonda)
CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película	30 comprimidos (forma triangular)
CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película	30 comprimidos (forma ovalada)

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Cabozantinib es una pequeña molécula que actúa inhibiendo diversos receptores dependientes de tirosina quinasas implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis, la remodelación ósea, el desarrollo de resistencias y el desarrollo de metástasis. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina quinasas, 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.

La inactivación del gen supresor tumoral VHL supone la falta de degradación de factores inducibles por hipoxia, lo que facilita la transcripción de moléculas de señalización con un claro rol en proliferación, migración, supervivencia y angiogénesis (VEGF, PDGF- β y el factor de crecimiento transformante alfa entre otros). Esa pérdida de función de VHL resulta, de forma añadida, en una sobreactivación del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (MET), y receptor del GAS6. Esta sobreactivación, que surge del aumento de la transcripción de los protooncogenes AXL y MET se ha demostrado en pacientes con CHC, asociándose con la progresión de la enfermedad y con una peor supervivencia. La inhibición de estas vías da lugar a una menor viabilidad de

las células y un bloqueo de sus propiedades invasivas, a través de la inhibición de la transición epitelial mesenquimal.

El receptor MET y su ligando factor de crecimiento del hepatocito juegan un importante papel en distintos aspectos de la fisiopatología del tumor, en los que se incluye el crecimiento tumoral, la angiogénesis, la invasión y la diseminación. La activación y desregulación del MET está implicada en el desarrollo del CHC, en donde se encuentra, en muchas ocasiones, sobreexpresado, relacionándose con la exposición previa y resistencia a sorafenib.

Cabozantinib actúa en los VEGFR y receptores codificados por los proto-oncogenes MET y AXL, mostrando actividad tanto antiangiogénica (inhibiendo la vía del VEGF) como antiproliferativa (inhibiendo MET y AXL).

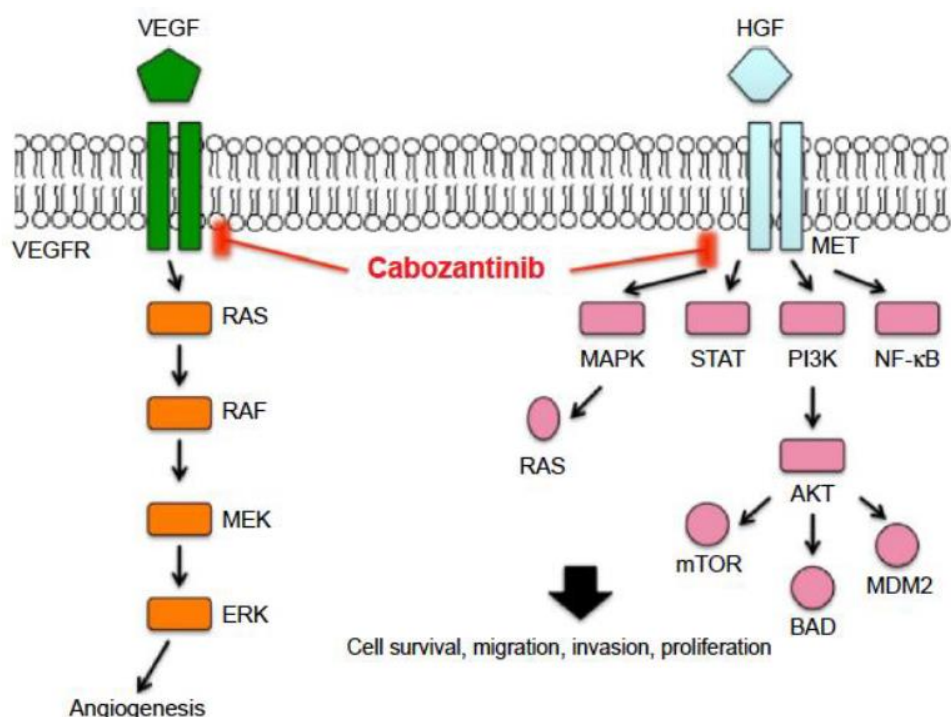


Fig 1. Mecanismo de acción de cabozantinib sobre VEGFR y MET.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Desde el 14 de Enero de 2019, cabozantinib (Cabometyx®) está indicado por The Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con CHC que han sido previamente tratados con sorafenib.

Por su parte, el Comité para los Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó una opinión positiva el 20 de Septiembre de 2018 para la comercialización condicional de Cabometyx® en:

- Monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.
- Carcinoma de células renales avanzado en adultos sin tratamiento, con riesgo intermedio o bajo o bien, después de una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluida premedicación)

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La dosis recomendada de cabozantinib es de 60 mg administrados de forma oral una vez al día y en ayunas (se recomienda no comer durante al menos dos horas antes y una hora después de haber recibido la dosis de este fármaco). Cabometyx® se encuentra disponible en comprimidos de 60mg, 40mg y 20mg, lo que facilita la individualización de la dosis en base a las necesidades de cada paciente. No obstante, se recomienda que el tratamiento comience con la dosis mayor que se considere pueda ser tolerada por el paciente. En aquellos casos en los que sea preciso reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40mg/día y con posterioridad, si fuera necesario, a 20mg/día. La eficacia y seguridad de Cabometyx® se ha evidenciado a dosis de 60mg, 40mg y 20mg, habiéndose constatado su eficacia clínica en todas ellas.

El estudio de farmacocinética de diferentes formulaciones de cabozantinib: Cabometyx® y Cometriq®, no ha demostrado bioequivalencia entre ambas, por lo que no pueden utilizarse de forma intercambiable.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

La concentración máxima se alcanza a las 2-3h post administración. Se ha observado un segundo pico de concentración a las 24h atribuido a la circulación enterohepática. La concentración máxima y el área bajo la curva aumentan moderadamente con la ingesta de alimentos grasos.

4.2.4.2. Distribución

Cabozantinib presenta una elevada tendencia a unirse a proteínas plasmáticas (en más de un 99,7%), no apreciándose diferencias con respecto a pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. Volumen de distribución ~2,7% litros..

4.2.4.3. Metabolismo

Cabozantinib es un sustrato del citocromo p450, cuyo metabolismo se realiza mediante la vía CYP3A4 dando lugar a cuatro metabolitos, dos de ellos (XL184-N-óxido y producto de degradación XL184 amida) poseen actividad TKI inferior al 1% de Cabometyx®. Cada uno de ellos representa menos del 10% de la exposición plasmática.

De igual forma que cabozantinib es un sustrato inhibidor del citocromo p450, es un transportador de la glicoproteína P y MRP2, por lo que se debe tener especial precaución cuando se plantee combinarlo con medicamentos que actúen de forma similar.

4.2.4.4. Eliminación

El tiempo de semivida plasmática terminal es de 99 horas (determinada en 318 pacientes y 63 voluntarios sanos con dosis de 60, 40 y 20mg). El aclaramiento medio en estado estacionario es de 2,2L/h. Se elimina, predominantemente por vía fecal (54%) y urinaria (27%).

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras.

Como se indicó anteriormente, cabozantinib fue aprobado por el Comité para los Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, el 20 de Septiembre de 2018, para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en adultos que hayan sido tratados previamente con sorafenib.

Los ensayos clínicos en los que se ha basado el desarrollo clínico de cabozantinib en CHC han sido:

- Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2660-6.
- Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang T-S, Su W-C, Burris H, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol*. 2017;28(3):528–534.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

1. **Ensayo Fase I en distintos tumores sólidos:** Ochenta y cinco pacientes fueron analizados en el citado estudio, incluyendo 1 paciente con diagnóstico de CHC. Se empleó un diseño de estudio 3 + 3 clásico. Los pacientes fueron asignados hasta en 13 niveles de dosis distintos empleando dos esquemas distintos de administración de cabozantinib. Los niveles de dosis del 1 al 9 fueron (0.08, 0.16, 0.32, 0.64, 1.28, 2.56, 5.12, 7.68, y 11.52 mg/kg), así mismo, se exploró un esquema diferente (una vez al día durante 5 días seguido de 9 días de descanso) con una formulación en suspensión. Por último, se emplearon dos niveles de dosis fija continua (175 y 250 mg). La dosis máxima tolerada fue de 175 mg al día. Las toxicidades limitantes de la dosis fueron eritrodisestesia plantar palmar de grado 3, mucositis, hipertransaminasemia, hiperlipasemia y mucositis grado 2 que provocaron interrupciones y reducciones de dosis. La respuesta solo fue evaluada en los pacientes con carcinoma medular de tiroides (CMT). En diez (29%) de los 35 pacientes evaluados se observó una respuesta parcial confirmada. En total, 18 pacientes experimentaron una respuesta tumoral del 30% o más, incluyendo 17 (49%) de 35 pacientes en los que la enfermedad era medible. Además, 15 (41%) de los 37 pacientes con CMT se objetivó ausencia de progresión durante al menos 6 meses, con enfermedad estable durante 6 meses o más, o respuesta parcial confirmada en el 68% de los pacientes con CMT.
2. **Estudio fase II aleatorizado con discontinuación del tratamiento llevado a cabo en 9 entidades neoplásicas diferentes (526 pacientes), entre ellas el CHC:** Estudio en el que participaron 41 pacientes diagnosticados de CHC avanzado (características demográficas en Tabla 1), con función hepática conservada (Child-Pugh A), que hubieran recibido al menos una línea previa de tratamiento, interrumpida desde al menos 4 semanas antes del inicio del estudio. Todos los pacientes iniciaron cabozantinib 100 mg/día durante 12 semanas.

Characteristic	Entire treated population (n = 41) Patients, n (%)
Age (years)	
Median (range)	60 (32–82)
Sex	
Male	31 (76)
Female	10 (24)
Race	
Asian	15 (37)
Non-Asian	26 (63)
ECOG performance status	
0	18 (44)
1	23 (56)
Etiology of disease	
Hepatitis B	10 (24)
Hepatitis C ^a	10 (24)
Alcohol-related	6 (15)
Other/unknown	15 (37)
Measurable disease	41 (100)
Extrahepatic spread	30 (73)
Hypersplenic/cytopenic	
Hemoglobin <11 g/dL	16 (39)
Thrombocytopenia	16 (39)
AFP (ng/ml)	
Median (range)	368 (3–259, 298)
Prior lines of systemic therapy	
0	9 (22)
1	30 (73)
2	2 (5)
Prior anticancer therapy	
Tyrosine kinase inhibitor	24 (59)
Sorafenib	22 (54)
Surgical resection	17 (42)
Locoregional therapy ^b	21 (51)
AFP, alpha-fetoprotein; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. ^a Two hepatitis C patients also had alcohol-related etiology. ^b Locoregional therapy includes transarterial embolization, percutaneous ethanol injection radiofrequency ablation, and radiotherapy applied to extrahepatic metastatic lesions.	

Tabla 1. Características Demográficas

Aquellos pacientes que mantuvieran estabilización de la enfermedad tras 12 semanas, eran aleatorizados a cabozantinib o a placebo. Aquellos con respuesta radiológica a las 12 semanas, continuaban tratamiento con cabozantinib. En cambio en aquellos en los que se constataba la progresión de la enfermedad en las primeras 12 semanas, el tratamiento con cabozantinib era interrumpido (Figura 2).

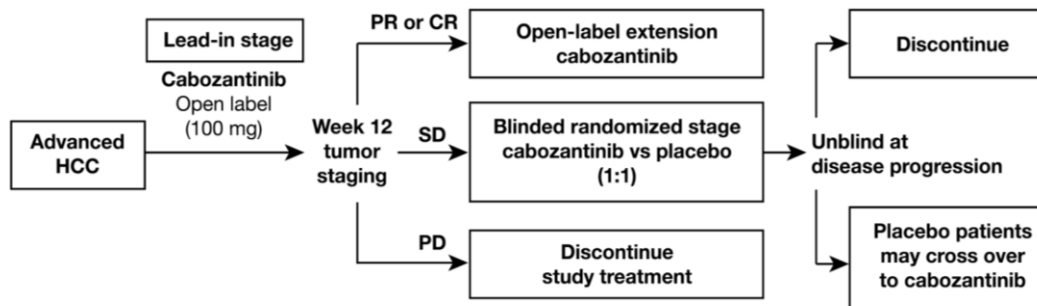


Figura 2

Treinta y dos de los pacientes reclutados habían recibido ≥ 1 línea previa de tratamiento (en 22 de ellos sorafenib). De los 41 pacientes analizados, en 12 pacientes se interrumpió el tratamiento antes de la semana 12, en 7 de ellos el tratamiento se continuó, mientras que 22 pacientes se sometieron a aleatorización (10 pacientes a cabozantinib, 12 pacientes a placebo) (Figura 3).

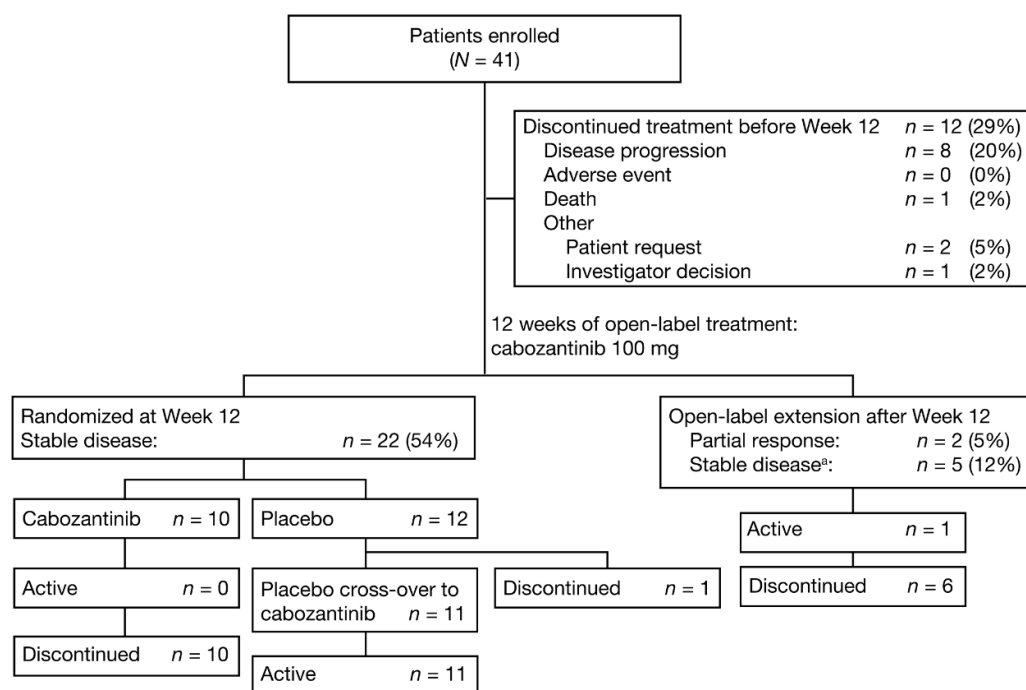


Figura 3

Metodológicamente, el estudio se diseñó para aleatorizar unos 70 pacientes por cohorte, pero se interrumpió prematuramente la asignación al azar para todas las cohortes debido a los altos índices de regresión tumoral, aunque también por observarse un alto porcentaje de progresión sintomática en aquellos pacientes que recibieron placebo tras la aleatorización.

El objetivo principal del estudio se basó en las TRO observadas en la semana 12. Dos de los 41 pacientes estudiados obtuvieron respuesta radiológica parcial (5%), mientras que en 31 pacientes se observó estabilización radiológica de la enfermedad como mejor respuesta en la semana 6 y/o 12. En un paciente aleatorizado a placebo en la semana 12

se observó respuesta parcial radiológica en la semana 18. La tasa de control de enfermedad en la semana 12 fue del 66% (73% en pacientes asiáticos) (Tabla 2).

Parameter	Patients, n (%)
RECIST response	
Confirmed partial response	2 ^a (5)
Stable disease ^b	31 (76)
Progressive disease	3 (7)
Missing data	4 (10)
Unable to evaluate	1 (2)
Week 12 disease control ^c	27 (66)
AFP response evaluable ^d	26
>50% Decrease from baseline	9 (35)

AFP, alpha-fetoprotein; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

^aIn addition, one patient assessed with stable disease at week 12 and randomized to placebo had a confirmed partial response at week 18.

^bStable disease at week 6 and/or week 12.

^cDisease control defined as confirmed partial response + stable disease at week 12.

^dBaseline AFP $\geq$ 20 ng/ml.

Tabla 2. Respuesta en la semana 12.

Los 22 pacientes en los que se apreció estabilización radiológica de la enfermedad fue aleatorizados a mantener tratamiento con cabozantinib (10 pacientes) o a placebo (12 pacientes). No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la mediana de SLP en los 2 grupos. La mediana SLP desde la aleatorización fue de 2.5 meses (IC 95%, 1.3-6.8 meses) para aquellos tratados con cabozantinib, y de 1.4 meses (IC 95%, 1.3-4.2 meses) para aquellos que recibieron placebo. Desde el inicio de tratamiento con cabozantinib la mediana SLP fue de 5.2 meses (5.5 meses en aquellos pacientes pre-tratados con sorafenib; 4.2 meses en aquellos que no lo recibieron previamente). La mediana de SG se estableció en 11.5 meses (IC 95% 7.3-15.6 meses) (Figura 4).

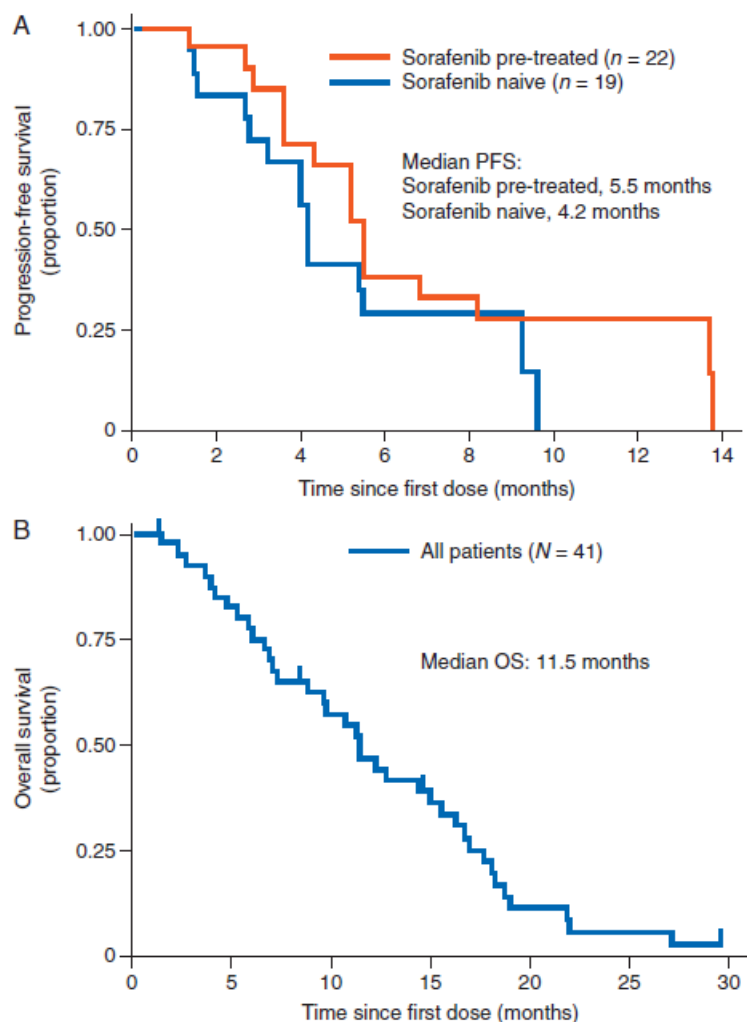


Figura 4. Estimación de supervivencia mediante Kaplan-Meier (A) SLP en pacientes del estudio según pretratamiento con sorafenib. (B) SG para todos los pacientes con CHC.

3. Estudio Fase III CELESTIAL:

El estudio CELESTIAL es un ensayo clínico fase III multicéntrico (realizado en 93 hospitales de 19 países), controlado, doble ciego y aleatorizado, mediante un sistema interactivo de respuesta de voz/web (IxRS, del inglés interactive voice/web response system). Dicho estudio se realizó en pacientes con CHC avanzado que podían haber recibido hasta dos tratamientos sistémicos previos como máximo, entre ellos sorafenib. Fueron aleatorizados a recibir cabozantinib o placebo (2:1). El estudio no permitía cruzamiento de pacientes entre las 2 cohortes de tratamiento (Figura 5).

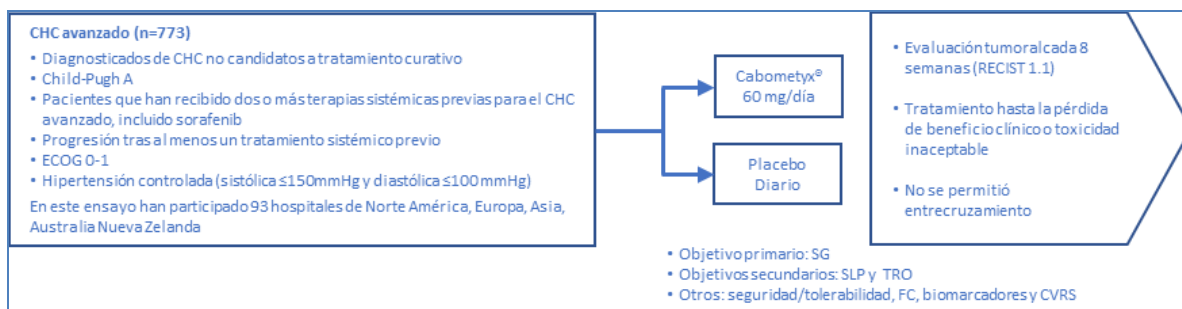


Figura 5. Abreviaturas: CHC: carcinoma hepatocelular. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. FC: farmacocinética. RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión. TRO: tasa de respuesta objetiva.

Los pacientes fueron estratificados por subgrupos en función de:

- 1) Factor etiológico de la enfermedad (VHB con o sin VCHC; VCHC sin VHB u otras)
- 2) región geográfica (Asia u otras)
- 3) Evidencia de extensión extrahepática, invasión macrovascular o ambas (sí o no) (Tabla 3).

Características	Cabozantinib (n=470)	Placebo (n=237)
Edad mediana, rango (años)	64 (22-86)	64 (24-86)
Hombres, n (%)	379 (81)	202 (85)
Raza, n (%)		
Asiática	159 (33,8)	82 (34,6)
Americanos africanos/negros	8 (1,7)	11 (4,6)
Blancos	264 (56,2)	130 (54,9)
Otra	8 (1,7)	2 (0,8)
No reportada	31 (6,6)	12 (5,1)
Región geográfica (estratificado por IxRS), n (%)*		
Asia	116 (25)	59 (25)
Resto [∞]	354 (75)	178 (76)
ECOG, n (%)*		
0	245 (52)	131 (55)
1	224 (48)	106 (45)
2	<1 (0,2)	0
Grado Child-Pugh (evaluado por CRF), n (%)		
A (puntuación 5-6)	462 (98)	235 (99)
B (puntuación 7-9)	7 (1)	2 (0,8)
Perdidos	1 (0,2)	0
Etiología del CHC (estratificado por IxRS), n (%) [¥]		
VHB (con o sin VCHC)	182 (39)	90 (38)
VCHC (sin VHB conocido)	100 (21)	51 (22)
Otros	188 (40)	96 (41)
Diseminación extrahepática y /o invasión macrovascular (estratificado por IxRS), n (%)		
Si	368 (78)	186 (78)
No	102 (22)	51 (22)
AFP ≥ 400 ng/mL, n (%)	192 (41)	101 (43)

Tabla 3. Características de la población por ITT del estudio CELESTIAL

Los pacientes recibían 60 mg/día de cabozantinib o placebo, además del mejor tratamiento de soporte, continuando con el tratamiento asignado siempre y cuando tuvieran beneficio clínico según investigador principal o hasta que apareciera toxicidad

inaceptable. El estudio contemplaba que el manejo de los efectos secundarios se realizara mediante interrupciones de tratamiento y/o reducciones de dosis (a 40 mg y de ésta a 20 mg/día).

El objetivo primario fue la SG (establecida desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa), siendo los objetivos secundarios establecidos la SLP (tiempo desde la aleatorización hasta progresión radiográfica o muerte por cualquier causa) y la TRO (porcentaje de pacientes con respuesta parcial -RP- y respuesta completa -RC-confirmada). El análisis estadístico se contempló en la población por intención de tratar (ITT) y por investigador. Además de estos parámetros también estimaron la seguridad y tolerabilidad, los cambios en los niveles de los biomarcadores con tratamiento, resultados clínicos, la calidad de vida relacionada con salud (CVRS), mediante el cuestionario EQ-5D-5L, y la farmacocinética.

Radiológicamente, la afectación por CHC se estableció por tomografía computerizada o resonancia magnética en el momento basal, cada ocho semanas a partir del inicio del estudio y hasta 8 semanas después de la progresión radiográfica o discontinuación. La respuesta y progresión del tumor se evaluó de acuerdo con los criterios RECIST versión 1.1 y los efectos adversos se evaluaron continuamente, estimándose la gravedad a través de los criterios CTCAE (del inglés, Common Terminology Criteria for Adverse Events) versión 4.0.

La CVRS se evaluó en el momento basal del estudio (día 1), cada cuatro semanas posteriores (semana 5) hasta la semana 25 y a partir de ésta cada ocho semanas e independientemente de si las dosis de los tratamientos se modificaban o interrumpían, siendo el último análisis el de las últimas 8 semanas tras progresión radiológica por investigador o fecha de interrupción del tratamiento. La tasa de finalización del cuestionario EQ-5D-5L, definida como el número de pacientes que completaron todas las preguntas/número de pacientes esperados aún en estudio en cada visita, se mantuvo por encima del 85% en cada brazo de tratamiento hasta la semana 33 a partir de la cual hubo menos de 20 pacientes en el brazo placebo.

Respecto a los análisis estadísticos de las distintas variables, se planificaron tres puntos de análisis, dos intermedios (junio de 2016 y junio de 2017) y uno definitivo. Los resultados de las variables, primarias y secundarias, y de progresión radiológica se evaluaron por un comité revisor independiente e así como por el investigador del estudio. De esta forma, el análisis del 1 de junio de 2017 se realizó con 707 pacientes, con el 78% de eventos (484 eventos de los requeridos), llevándose a cabo el análisis de eficacia sobre toda la población aleatorizada o población por ITT mientras que el análisis de seguridad se realizó con los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento (704: 467 cabozantinib y 237 placebo).

A fecha del segundo análisis intermedio, se habían incluido 707 pacientes adultos diagnosticados con CHC avanzado no subsidiarios de tratamiento curativo, con función hepática conservada Child-Pugh A (puntuación de 5-6), ECOG PS 0-1 y parámetros hematológicos y bioquímicos adecuados. Los pacientes debían haber recibido tratamiento previo con sorafenib y debían haber progresado después de ≥ 1 tratamiento sistémico para el CHC, pero habiendo poder recibido hasta dos tratamientos sistémicos previos, incluyendo sorafenib (Tabla 4). Los pacientes incluidos en el estudio no podían haber recibido previamente cabozantinib ni tener enfermedad subyacente clínicamente no controlada. Los pacientes se aleatorizaron para recibir cabozantinib ($n = 470$) o placebo ($n = 237$) y se incluyeron como población por ITT. La distribución de la población entre grupos se mantuvo balanceada, sin que existieran diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$).

	Cabozantinib (n=470)	Placebo (n=237)
Tipo de tratamientos recibidos para el CHC, n (%)		
Sistémico	470 (100)	237 (100)
Local sin radiación dirigido al hígado (incluido TACE)	209 (44)	113 (48)
Local (otras localizaciones)	2 (0,4)	0
Número de tratamientos sistémicos previos para el CHC avanzado/por paciente, n (%)*		
0	3 (0,6)	0
1	335 (71)	174 (73)
2	130 (28)	62 (26)
≥ 3	2 (0,4)	1 (0,4)

Tabla 4. Tipo de tratamientos previos recibidos por la población por ITT en estudio CELESTIAL

La mediana de la SG en la población por ITT alcanzó los 10,2 meses en el brazo de cabozantinib y de 8 meses en el grupo placebo, siendo las diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,021$). En base a dichos resultados, se observó un incremento de 2,2 meses de la SG con una reducción del riesgo de muerte del 24% (Tabla 5; Figura 6).

Parámetros	Cabozantinib n= 470	Placebo n = 237
Duración de SG (meses)		
Mediana (IC 95%)	10,2 (9,1-12,0)	8,0 (6,8-9,4)
Rango	0,10-40,3+	0,03+-37,6+
p valor crítico para rechazar la hipótesis nula de igual a SG	0,021	
HR (IC 95%)	0,76 (0,63-0,92)	
p valor (test log-rank)	0,0049	

Tabla 5. Fuente: European Medicines Agency. Abreviaturas: HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. ITT: intención de tratar. n: número. SG: supervivencia global.

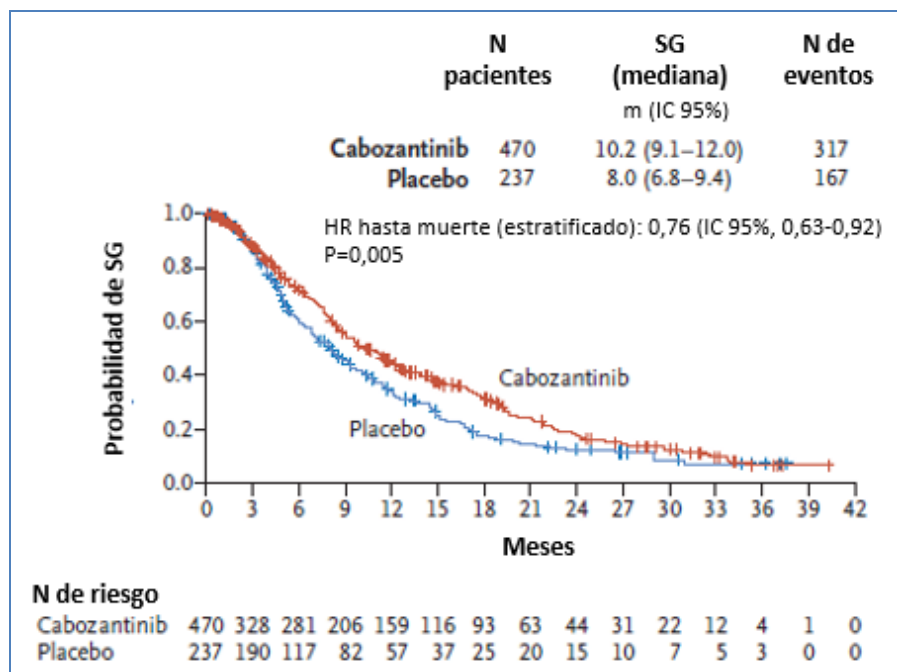


Figura 6. Probabilidad de SG por ITT. Abreviaturas: HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. ITT: intención de tratar. N: número. SG: supervivencia global.

En relación con los objetivos secundarios, la SLP también se mostró significativamente superior en el brazo de cabozantinib (5,2 meses) respecto a placebo (1,9 meses), con una disminución del riesgo de progresión por enfermedad o muerte del 56% (HR= 0,44; $p < 0,0001$) (Tabla 6; Figura 7).

Parámetros	Cabozantinib n= 470	Placebo n = 237
Duración de SLP (meses)		
Mediana (IC 95%)	5,2 (4,0-5,5)	1,9 (1,9-1,9)
Rango	0.03+-33,2	0.03+-25,5+
p valor crítico para rechazar la hipótesis nula de igual a SLP	0,04	
HR (IC 95%)	0,44 (0,36-0,52)	
p valor (test log-rank)	< 0,0001	

Tabla 6. SLP por ITT (segundo análisis intermedio). Fuente: European Medicines Agency. Abreviaturas: HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. ITT: intención de tratar. n: número. SLP: supervivencia libre de progresión. Nota: progresión evaluada por investigador mediante RECIST 1.1.

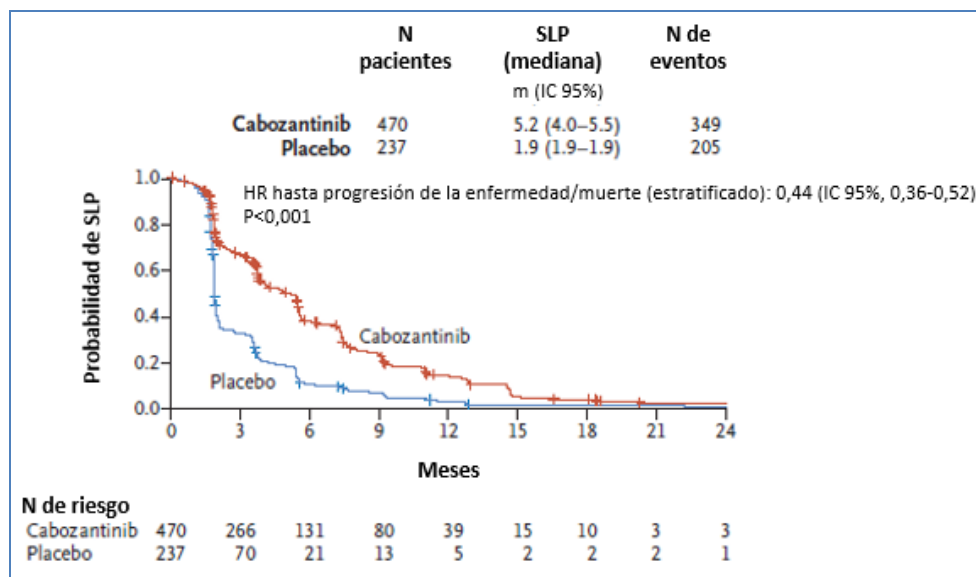


Figura 7. Probabilidad de SLP por ITT. Abreviaturas: HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. N: número. SLP: supervivencia libre de progresión.

La TRO fue significativamente superior en el brazo de cabozantinib con respecto a placebo (4% [IC 95%: 2,3-6,0] versus 0,4% [IC 95%: 0,0-2,3]; $p < 0.01$), fundamentalmente por la mayor proporción de pacientes con RP como mejor respuesta. El porcentaje de pacientes con enfermedad estable (EE) fue, también superior en el brazo de cabozantinib (60%) respecto al grupo placebo (33%). Asimismo, los pacientes del brazo de cabozantinib mostraron una menor tasa de progresión de la enfermedad (Tabla 7).

Parámetros	Cabozantinib n= 470	Placebo n = 237
RC confirmada	0	0
RP confirmada, n (%)	18 (4)	1 (0,4)
EE	282 (60)	78 (33)
RP sin confirmar	13 (3)	2 (0,8)
Progresión de la enfermedad	98 (21)	131 (55)
TRO (RC+ RP) n (%)	18 (4)	1 (0,4)
IC 95%	(2,3-6,0)	(0,0-2,3)
Perdidos, n (%)	72 (15)	27 (11)
No evaluados en la visita basal	0	0
No cuantificados tras la visita basal o antes de los primeros análisis de SLP censurados o fecha del evento n (%)	7 (1)	5 (2)
p valor crítico para rechazar la hipótesis nula de igual a TRO	0,01	

Tabla 7. Mejor respuesta en los tratamientos, n (%) de la población por ITT (segundo análisis intermedio). Fuente: European Medicines Agency. Abreviaturas: CMH: Cochran–Mantel–Haenszel. EE: enfermedad estable. IC: intervalo de confianza. ITT: intención de tratar. n: número. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. TRO: tasa de respuesta objetiva. Nota: TRO evaluada por investigador mediante RECIST 1.1.

Se apreció una reducción de la suma de los diámetros de las lesiones diana, determinados por investigador según criterios RECIST 1.1, en un 47% de pacientes en el brazo de cabozantinib y en un 11% del brazo placebo (Figura 8).

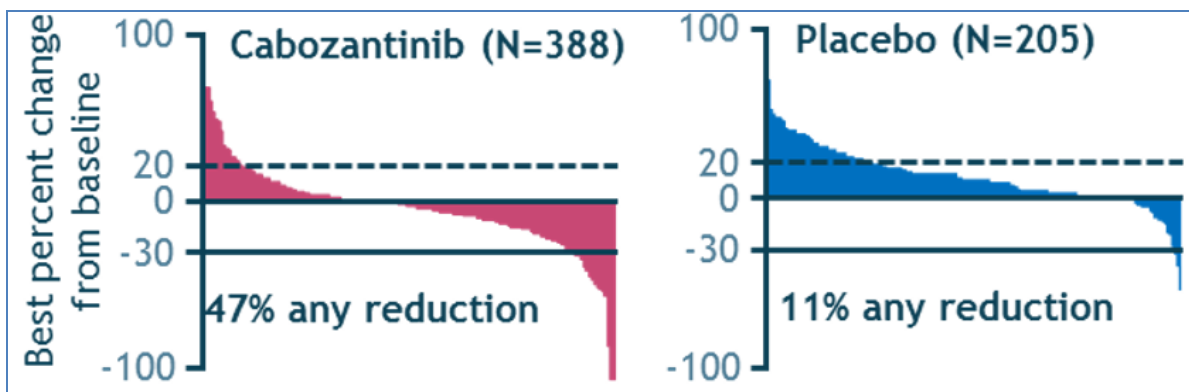


Figura 8. Respuesta tumoral: Mejor porcentaje de cambio en la suma de los diámetros de las lesiones diana desde la visita basal. Nota: pacientes por ITT con enfermedad evaluable y de quienes se obtuvieron los valores basales y postbasales, determinados por investigador y mediante RECIST 1.1.

En un análisis posterior, aquellos pacientes cuyo único tratamiento sistémico previo para el CHC fue sorafenib obtuvieron un incremento de SG estadísticamente significativo con respecto al brazo de placebo (11,3 meses versus 7,2 meses), con una HR de 0,70 (IC 95%: 0,55-0,88). En cuanto a la SLP, también se apreció una mejoría significativa con cabozantinib (5,5 meses) en comparación con placebo (1,9 meses) (HR 0,40 [IC 95%: 0,32-0,50]).

A continuación, se presentan los resultados de la SLP y SG del análisis por subgrupos preespecificados. La SLP se muestra a favor de cabozantinib ($HR < 1$) para todos los subgrupos, demostrándose la actividad clínica de cabozantinib entre pacientes con factores etiológicos y características demográficas distintas, mientras que la SG a favor de cabozantinib sólo se muestra para algunos subgrupos (Figura 9).

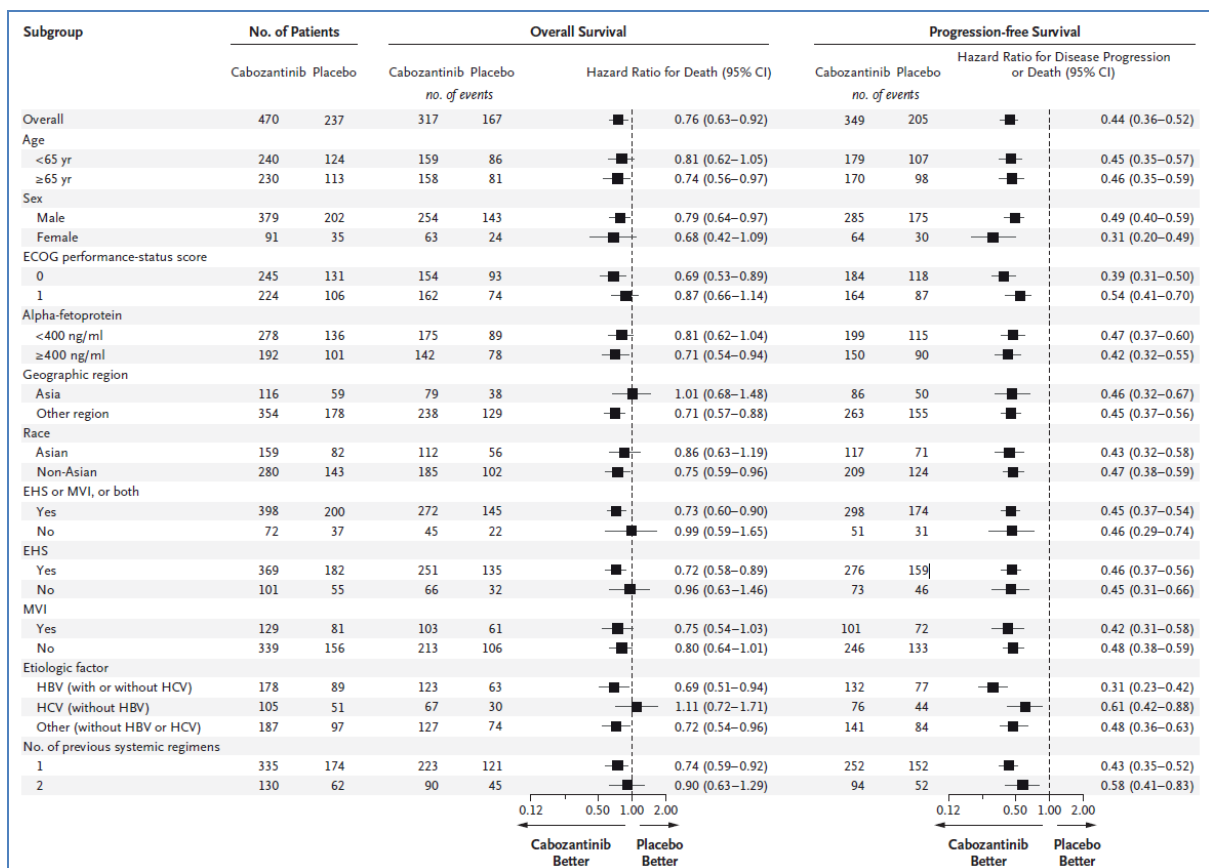


Figura 9. Abreviaturas: ECOG Eastern Cooperative Oncology Group. EHS: Extrahepatic spread. MVI: macrovascular invasión. N: número. HBV: Virus de la hepatitis B. CHCV: Virus de la hepatitis C.

Si bien se observaron beneficios de SG y SLP con cabozantinib en la población general, independientemente del número de regímenes previos, la HR fue mayor en el subgrupo de pacientes que únicamente habían recibido un régimen sistémico previo, con valores de 0,74 (IC 95%: 0,59-0,92) y 0,43 (IC 95%: 0,35-0,52) para la SG y SLP, respectivamente. Se realizó análisis de subgrupos sobre aquellos pacientes considerados de peor pronóstico que la población general (diseminación extrahepática y/o invasión macrovascular, pacientes con la AFP ≥ 400 ng/mL, VHB), observándose mayor SG en el brazo de cabozantinib respecto al brazo de pacientes tratados con placebo. La HR fue de 0,73 (IC 95%: 0,60-0,90) en el subgrupo con diseminación extrahepática y/o invasión macrovascular, 0,71 (IC 95%: 0,54-0,94) en el subgrupo con AFP elevada y de 0,69 (IC 95%: 0,50-0,94) en el subgrupo en el que la etiología del CHC se basaba en la infección por VHB (Figura 9).

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El estudio CELESTIAL está bien sustentado metodológicamente. Los criterios de inclusión y exclusión son los habituales para los ensayos clínicos aleatorizados, planteándose en un escenario clínico bien definido y adecuado. Se fundamenta metodológicamente en una aleatorización propia de este tipo de ensayos pivotales, controlado y doble-ciego frente a placebo.

La población de pacientes tratada en el estudio CELESTIAL puede ser considerada, en parte, refleja a la observada en la práctica clínica habitual actual en las consultas de los especialistas en el tratamiento de CHC avanzado. De forma global, por encima del 80% de los pacientes en ambas ramas fueron hombres, con una mediana de edad de unos 64 años. Más de un 40% de los pacientes eran europeos y un 25% en ambas ramas eran asiáticos. Más del 60% de los pacientes tenían infección por VHB o C. En más del 75% se apreció diseminación extrahepática de la enfermedad y en más del 25% existía invasión macrovascular. El 100% de los casos había recibido tratamiento sistémico previo y más de un 25% de los casos había recibido ≥ 2 líneas de tratamiento previo.

El estudio ofrece resultados positivos para su objetivo principal de SG (medida por comité independiente radiológico), con una supervivencia apreciada similar a la planeada en el diseño inicial del estudio (10.2 meses vs. 8 meses; HR: 0,76, IC 95% 0.63-0.92, $p=0,0049$). Así mismo, el estudio aprecia diferencias significativas en términos de tasa de respuestas objetivas y supervivencia global (ambos objetivos secundarios del estudio).

El tratamiento del brazo no experimental fue el estándar en el momento del diseño y reclutamiento del estudio (de Septiembre de 2013 a Septiembre de 2017). Actualmente está disponible otro fármaco anti-tirosina quinasa (regorafenib) para la misma indicación clínica. Regorafenib obtuvo la aprobación de la FDA el 27 de Abril de 2017 y de la EMA el 2 de Agosto de 2017.

En cuanto a la utilidad práctica de los resultados, los resultados presentados en este informe avalan la indicación de cabozantinib en aquellos pacientes con CHC que hayan progresado a sorafenib o se hayan mostrado intolerantes a dicho fármaco, dado el diferente mecanismo de acción de sorafenib y cabozantinib. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la población del estudio fue un grupo seleccionado, en el que no se incluyeron pacientes con comorbilidades cardiovasculares, varices esofágicas o pacientes afectos virus de la hepatitis C o B que requirieran tratamiento o Child-Pugh más avanzado (B o C). En pacientes dentro de este contexto, no existe actualmente evidencia suficiente para administrar el fármaco.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En Diciembre de 2018 se publicó una revisión sistemática/metaanálisis que evaluaba el rol de diferentes tratamientos en segunda línea en CHC avanzado. Tras incluir 13 estudios aleatorizados con más de 5000 pacientes, dicho estudio concluyó que regorafenib (HR:0.60, 95% IC=0.44-0.81) y cabozantinib (HR:0.72, 95% IC=0.55-0.95) prolongaban significativamente la SG cuando se comparaban con everolimus (14).

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

La indicación de cabozantinib ha sido incluida en las guías NCCN limitada a pacientes con reserva funcional hepática adecuada, Child-Pugh A (categoría 1: Sobre la base de un alto nivel de evidencia, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada) (Figura 10).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

- First-line systemic therapy
 - ▶ Preferred
 - ◊ Sorafenib (Child-Pugh Class A [category 1] or B7)^{a,b,1,2}
 - ◊ Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)³
 - ▶ Other Recommended
 - ◊ Systemic Chemotherapy (category 2B)^c
- Subsequent-line therapy if disease progression:
 - ▶ Regorafenib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{d,4}
 - ▶ Cabozantinib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{d,5}
 - ▶ Ramucirumab (AFP ≥ 400 ng/mL only) (category 1)^{d,6}
 - ▶ Nivolumab (Child-Pugh Class A or B7)⁷
 - ▶ Sorafenib (Child-Pugh Class A or B7)^{a,b} (after first-line lenvatinib^e)
 - ▶ Pembrolizumab (Child-Pugh Class A only)⁸

^aSee Child-Pugh Score (HCC-C) and assessment of portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^bCaution: There are limited safety data available for Child-Pugh Class B or C patients and dosing is uncertain. Use with extreme caution in patients with elevated bilirubin levels. (Miller AA, Murry K, Owzar DR, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. J Clin Oncol 2009;27:1800-1805). The impact of sorafenib on patients potentially eligible for transplant is unknown.

^cThere are limited data supporting the use of FOLFOX, and use of chemotherapy in the context of a clinical trial is preferred. (Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. J Clin Oncol. 2013;31:3501-3508.)

^dThe data reflect use on or after sorafenib.

^eThere are no data to define optimal treatment for those who progress after lenvatinib, nor for the use of lenvatinib after sorafenib.

Figura 10. Recomendaciones de tratamiento sistémico por la NCCN 2019.

La guía práctica ESMO de diagnóstico, tratamiento y seguimiento fue publicada en 2018, en víspera de la aprobación de cabozantinib por la EMA. Aún así, dicha guía consideraba la utilización de cabozantinib en segunda línea tras sorafenib con un nivel de evidencia 1 (evidencia basada en al menos un ensayo controlado aleatorio con tamaño muestra suficiente y buena calidad metodológica, por tanto bajo potencial de sesgo, o meta-análisis de ensayos aleatorios correctamente realizados sin heterogeneidad muestral) y un grado de recomendación A (marcada evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, se recomienda su utilización encarecidamente) (Figura 11).

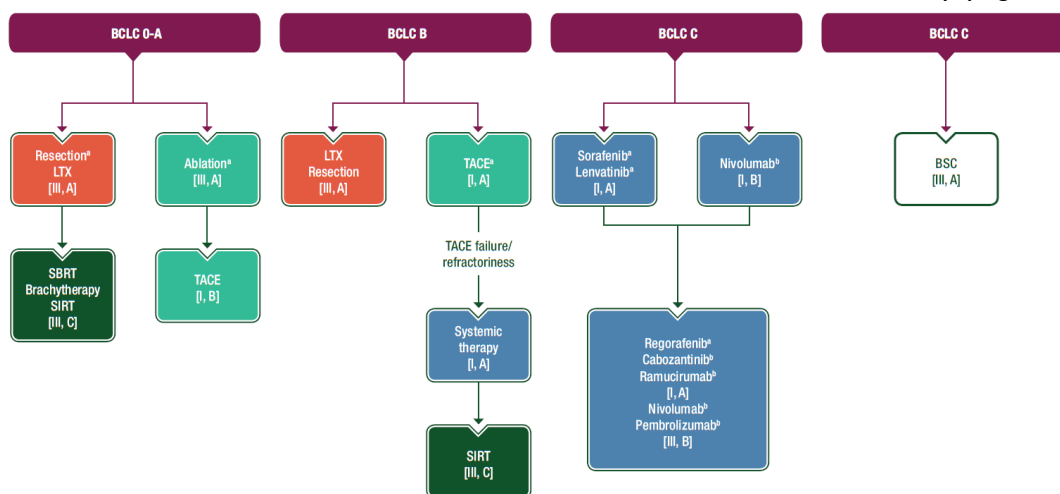


Figura 11. Algoritmo de tratamiento según estadio BCLC en base a las recomendaciones guía ESMO 2018.

La publicación de la guía SEOM sobre hepatocarcinoma es previa a la comunicación de los resultados del estudio pivotal de cabozantinib, por lo que no contemplaba el uso de este fármaco en segunda línea.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 2	Fármaco 3
Presentación	Cabozantinib	Regorafenib	Ramucirumab
Posología	60 mg/día	160 mg/día 3 semanas de cada 4	8 mg/kg cada 2 semanas
Características diferenciales	Anti-MET, AXL y VEGFR	Anti-VEGFR, TIE2, KIT, RET,RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR y CSF1R.	Ac monoclonal anti-VEGR2
Diseño del estudio	Multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego	Multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego	Multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo
Objetivo Primario	SG 10.2 m vs 8 m, HR:0.76 (IC 95%: 0.63-0.92).	SG 10.6 m vs 7.8 m, HR:0.63 (IC 95%: 0.50-0.79).	SG 8.5 m vs 7.3 m, HR:0.71 (IC 95%: 0.531-0.949).
Objetivo Secundario	SLP: 5.2 m vs 1.9 m, HR: 0.44 (IC 95%: 0.36-0.52) ORR: 4 % vs 0.4 % (p<0.01)	SLP: 3.2 m vs 1.5 m, HR: 0.41 (IC 95%: 0.34-0.51) ORR: 11 % vs 4 % (p=0.0047)	SLP: 2.8 m vs 1.6 m, HR: 0.452 (IC 95%: 0.339-0.603) ORR: 4.6 % vs 1.1 % (p=0.1156)

Hasta Abril de 2017 en CHC avanzado no existía aprobación para ninguna clase de tratamiento en segunda línea. Desde entonces, tanto regorafenib como cabozantinib han obtenido la aprobación de la FDA y de la EMA. Ramucirumab se encuentra actualmente en evaluación por ambas agencias, tras conocerse los resultados del estudio REACH-2 en pacientes con CHC avanzado y alfafetoproteína $\geq$ a 400 UI/ml.

En base a los resultados obtenidos en sendos estudios (aleatorizados, multicéntricos y doble-ciego) sobre una población similar, y con un tamaño muestral también superponible, se puede inferir los resultados obtenidos por regorafenib y cabozantinib, en segunda línea tras progresión a sorafenib, como superponibles. Bien es cierto que ante la similitud química existente entre sorafenib y regorafenib, se puede preferir el uso de cabozantinib en aquellos pacientes que se hayan mostrado intolerantes a sorafenib. Conviene también señalar que la última revisión sistemática/metaanálisis publicada más recientemente sobre el papel diferentes tratamientos en segunda línea en CHC avanzado, otorgó una cierta ventaja al uso de regorafenib frente a otras opciones, pues su efecto respecto a incremento de SG se mantuvo en todos los subgrupos analizados, al igual que su efecto en incremento en SLP (HR:0.46, 95% IC =0.35-0.62), a pesar de un incremento significativo de las toxicidades grado 3-5 (odds ratios=3.18, 95%

IC=2.22-4.54) y la subsecuente discontinuación del tratamiento debido a dichos efectos adversos (odds ratios=2.67, 95% IC=1.21-5.87) (15).

4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

En 99% los pacientes tratados con cabozantinib en el estudio CELESTIAL apareció cualquier tipo de toxicidad, en cualquier grado. Los efectos adversos de cualquier grado más comunes (> 30%) fueron diarrea, disminución del apetito, eritrodiesia palmo-plantar, astenia o náusea (Tabla 8).

Table 2. Adverse Events.*			
Event	Cabozantinib (N= 467)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
			<i>number of pa</i>
Any adverse event	460 (99)	270 (58)	46 (10)
Diarrhea	251 (54)	45 (10)	1 (<1)
Decreased appetite	225 (48)	27 (6)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia	217 (46)	79 (17)	0
Fatigue	212 (45)	49 (10)	0
Nausea	147 (31)	10 (2)	0
Hypertension	137 (29)	73 (16)	1 (<1)
Vomiting	121 (26)	2 (<1)	0
Increase in aspartate aminotransferase level	105 (22)	51 (11)	4 (1)
Asthenia	102 (22)	31 (7)	1 (<1)
Dysphonia	90 (19)	3 (1)	0
Constipation	87 (19)	2 (<1)	0
Abdominal pain	83 (18)	7 (1)	1 (<1)
Weight loss	81 (17)	5 (1)	0
Increase in alanine aminotransferase level	80 (17)	23 (5)	0
Mucosal inflammation	65 (14)	8 (2)	0
Pyrexia	64 (14)	0	0
Upper abdominal pain	63 (13)	3 (1)	0
Cough	63 (13)	1 (<1)	0
Peripheral edema	63 (13)	4 (1)	0
Stomatitis	63 (13)	8 (2)	0
Dyspnea	58 (12)	15 (3)	0
Rash	58 (12)	2 (<1)	0
Ascites	57 (12)	17 (4)	1 (<1)
Dysgeusia	56 (12)	0	0
Hypoalbuminemia	55 (12)	2 (<1)	0
Headache	52 (11)	1 (<1)	0
Thrombocytopenia	52 (11)	16 (3)	0
Insomnia	49 (10)	1 (<1)	0
Dizziness	48 (10)	2 (<1)	0
Dyspepsia	47 (10)	0	0
Anemia	46 (10)	18 (4)	1 (<1)
Back pain	46 (10)	5 (1)	0
Increase in serum bilirubin level	45 (10)	10 (2)	4 (1)
Decrease in platelet count	45 (10)	13 (3)	4 (1)

Tabla 8. Efectos adversos de cualquier grado acontecidos en el estudio CELESTIAL en pacientes tratados con cabozantinib.

En el estudio pivotal, hasta un 68% de los pacientes en la rama de cabozantinib presentaron toxicidades grado 3-4 (10% grado 4) (Tabla 8), destacando la eritodiestesia palmoplantar (17% grado 3), la diarrea (10% grado 3), la hipertensión arterial (16% grado

3), y la fatiga (10% grado 3). Ello provocó que se estableciera reducción de dosis en hasta un 62% de los pacientes tratados con cabozantinib (13% en el brazo tratado con placebo). La tasa de discontinuación de tratamiento por efectos adversos también fue mayor en el grupo tratado con cabozantinib (16% vs 3%).

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

	CELESTIAL	RESORCE
	Cabozantinib (n = 467)	Regorafenib (n = 374)
Treatment duration, months	3.8	3.6
Dose reduction due to adverse event, %	62	48
Discontinuation due to TRAE, %	16	10
<i>Grade 3/4</i>		
Any grade 3 or 4 adverse event, %	68	66
Palmar-plantar erythrodysesthesia, %	17	13
Fatigue, %	10	9
Hypertension, %	16	15
Diarrhea, %	10	3
Asthenia, %	7	NA
Bilirubin increased, %	NA	10
AST increased, %	12	11
Ascites, %	NA	4
Anemia, %	4	5
Hypophosphatemia, %	NA	9
AST, aspartate aminotransferase; NA, not applicable. TRAE, treatment-related adverse event. NCI-CTCAE v4.03.		

Tabla 9. Comparativa toxicidad grado 3-4 entre el estudio pivotal CELESTIAL y estudio pivotal RESORCE.

4.5.3. Poblaciones especiales

Cabozantinib en mujeres embarazadas:

Cabozantinib pertenece a la categoría D respecto a fármacos en el embarazo. Basado en su mecanismo de acción, puede causar un daño fatal al feto cuando se administra a pacientes embarazadas. Cabozantinib fue letal para los embriones de ratas bajo la dosis recomendada en humanos, con aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas y malformaciones en conejos. Si la medicación se emplease durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento, la paciente debe ser inmediatamente advertida de los potenciales riesgos para el feto. En estudios embrio-fetales llevados a cabo en animales, se objetivó un aumento significativo de la pérdida de la gestación cuando los animales fueron tratados con cabozantinib a dosis de 0.03 mg/kg, es decir, inferiores al 1% de la exposición recomendada en humanos según el área bajo la curva. Así mismo, se objetivaron variaciones esqueléticas y retrasos en la osificación a dosis iguales o superiores a 0.01 mg/kg (aproximadamente un 0.03% de la exposición en humanos por área bajo la curva a la dosis recomendada). En modelos de conejas embarazadas se administró cabozantinib diario durante la organogénesis, objetivándose malformaciones viscerales y variaciones de la normalidad que incluían un tamaño del

bazo reducido y la pérdida de lóbulos pulmonares (aproximadamente al 11% de la dosis recomendada en humanos).

Cabozantinib en pacientes pediátricos:

La eficacia y seguridad de cabozantinib en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. ESCALA ESMO de valoración de beneficio clínico.

De acuerdo a la versión 1.1 de la escala ESMO de magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS) (14), el tratamiento con cabozantinib en pacientes con CHC avanzado tras progresión a sorafenib se clasifica, dentro de los tratamientos sin propósito de curación con SG como end-point principal, como grado 2a. Dado que el HR para SG fue de 0.76, el MCBS estimado es de 1.

4.6.2. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Como se indicó en el apartado 4.2.2, el 14 de Enero de 2019 la FDA aprobó la indicación de cabozantinib para el tratamiento de pacientes con CHC que han sido previamente tratados con sorafenib, lo que coincide con el posicionamiento de la guía NCCN sobre el manejo de CHC v1.2019. Como también se indica en ese apartado, el Comité para los Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó una opinión positiva el 20 de Septiembre de 2018 para la comercialización condicional de Cabometyx® en monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib. De igual forma, y aunque la guía práctica ESMO de diagnóstico, tratamiento y seguimiento fue publicada con antelación a la aprobación de cabozantinib por la EMA, también justifica el empleo de cabozantinib en segunda línea en pacientes con CHC avanzado tras tratamiento con sorafenib.

4.6.3. Categorización

Tratamiento del CHC avanzado (Child-Pugh A BCLC C) que hayan sido tratados previamente a sorafenib o intolerantes al mismo.

4.6.4. Innovación

Aunque existen otros medicamentos aprobados o actualmente en análisis por las agencias evaluadoras, cabozantinib puede considerarse como una alternativa lícita tanto por su mecanismo de acción como por la consecución del objetivo principal (SG) y de los objetivos secundarios estipulados (ORR y SLP) en el estudio pivotal, el estudio CELESTIAL. La pérdida de función del gen Von Hippel Lindau (VHL), fenómeno frecuentemente observado en la evolución biológica del CHC, genera la sobreactivación de los receptores MET y AXL, lo que se asocia con progresión del tumor, peor supervivencia y metástasis, a través de la selección de un fenotipo invasivo, prometastásico y, por tanto, más agresivo. Cabozantinib es una terapia multidiana con capacidad de bloquear aquellas vías oncogénicas adicionales a la vía del VEGF, que pueden estar sobreactivadas, como MET y AXL. Asimismo, los pacientes tratados en primera línea con sorafenib, y que son intolerantes al mismo no pueden optar a ser tratados con regorafenib; intolerancia que se ha descrito en el 11-30% de los pacientes con CHC, por lo que cabozantinib puede ser una alternativa terapéutica para esos casos.

4.6.5. Presencia o no de biomarcador asociado

Actualmente, no se puede considerar que exista un biomarcador predictivo de sensibilidad o resistencia que pueda considerarse válido en este contexto para que su aplicabilidad sea inmediata. Más allá de análisis exploratorio de seguridad, calidad de vida etc, el estudio CELESTIAL contempla un análisis exploratorio de biomarcadores cuyos resultados, hasta la fecha, no han sido presentados.

4.6.6. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Según los datos presentados por SEOM, en 2019 se diagnosticarán 6499 nuevos casos de CHC en España (4869 en hombres y 1630 nuevos casos en mujeres). La prevalencia a 5 años se estima en 5477 casos, lo que se explica por una mortalidad atribuible a CHC en 2018 de 5192 casos. En base a esos datos, y a pesar de los programas de *screening* en pacientes de alto riesgo, aproximadamente el 70% de los casos se siguen diagnosticando en estadios avanzados (BCLC B, C o D). Asumiendo que sólo el 30-40% de los estadios BCLC B o C recibirán segunda línea, implica que en aproximadamente 560-600 casos al año se valorará el uso de cabozantinib a nivel nacional.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Basándonos en los resultados del estudio CELESTIAL, los pacientes sometidos a tratamiento con cabozantinib obtienen un incremento en la supervivencia global de 2.2 meses comparado con los pacientes que reciben placebo. Actualmente, no existen estudios de coste-efectividad con cabozantinib en CHC. En cambio, este tipo de estudios sí que se han publicado en base a los resultados del estudio RESORCE con regorafenib, estimándose que el tratamiento con regorafenib supone el incremento de 0.18 años de vida ajustados por calidad de vida (65 días ajustados por calidad de vida) (16). El coste por ciclo de tratamiento con regorafenib es de 3386.15 euros (5138 euros con cabozantinib), por lo que, teniendo en cuenta la duración media de tratamiento de 3.6 meses (3.8 meses con cabozantinib), el coste por paciente estimado sería de 12190.14 euros (19524.4 euros con cabozantinib).

5. CONCLUSIONES

En base al estudio fase III aleatorizado CELESTIAL, el tratamiento con cabozantinib otorga una mejoría significativa en supervivencia global en aquellos pacientes que han progresado al tratamiento con sorafenib. Dicho estudio se puede considerar un estudio positivo para su objetivo principal (SG), así como en los objetivos secundarios (SLP y ORR).

Aunque el aumento en supervivencia libre de progresión se mantuvo consistente en el análisis de subgrupos pre especificado, sin embargo fue más variable en el análisis para SG. Lógicamente, esto podría estar motivado por una ausencia real de beneficio en esos subgrupos (mujeres, ECOG=1, asiáticos, invasión macrovascular o enfermedad extrahepática, infección por VHC o más de 1 línea de tratamiento previa) o debido al tamaño muestral limitado de estos subgrupos (Tabla 10).

	No. patients		Overall Survival		
	Cabo	Pbo	mOS cabo, mo	mOS pbo, mo	HR (95% CI)
Overall	470	237	10.2	8.0	0.76 (0.63-0.92)
Age					
<65	240	124	9.6	7.7	0.81 (0.62-1.05)
≥65	230	113	11.1	8.3	0.74 (0.56-0.97)
Sex					
Male	379	202	10.1	7.9	0.79 (0.64-0.97)
Female	91	35	11.1	8.9	0.68 (0.42-1.09)
ECOG PS					
0	245	131	12.4	9.3	0.69 (0.53-0.89)
1	224	106	8.6	6.4	0.87 (0.66-1.14)
AFP					
<400 ng/mL	278	136	13.9	10.3	0.81 (0.62-1.04)
≥400 ng/mL	192	101	8.5	5.2	0.71 (0.54-0.94)
Region					
Asia	116	59	10.9	10.2	1.01 (0.68-1.48)
Other Regions	354	178	10.2	7.8	0.71 (0.57-0.88)
Race					
Asian	159	82	9.7	8.5	0.86 (0.63-1.19)
Non-Asian	280	143	11.1	7.9	0.75 (0.59-0.96)
EHS and/or MVI					
Yes	398	200	9.5	7.3	0.73 (0.60-0.90)
No	72	37	14.0	14.7	0.99 (0.59-1.65)
EHS					
Yes	369	182	9.6	6.9	0.72 (0.58-0.89)
No	101	55	12.0	12.3	0.96 (0.63-1.46)
MVI					
Yes	129	81	7.6	5.3	0.75 (0.54-1.03)
No	339	156	12.4	9.7	0.80 (0.64-1.01)
Etiology					
HBV (with or without HCV)	178	89	9.7	6.1	0.69 (0.51-0.94)
HCV (without HBV)	105	51	11.1	11.4	1.11 (0.72-1.71)

Tabla 10. Análisis subgrupos para SG en estudio CELESTIAL.

La tasa de respuestas obtenidas en el estudio (4%) es menor respecto a lo observado con regorafenib en el estudio RESORCE, por lo que la mejoría en control de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global se debe, fundamentalmente, a la consecución de estabilización radiológica de la enfermedad. Es en estos casos, cuando se asume que, descartando la progresión radiológica de la enfermedad, el fármaco tendría un efecto menor en los síntomas relacionados con la enfermedad y que, tal como se demuestra en la evaluación de CVRS mediante cuestionario general CV EQ-5D-5L en donde los cambios de los valores de funcionalidad fueron peores en el grupo tratado con cabozantinib, el deterioro funcional pudiera estar provocado por la propia toxicidad del fármaco. En este sentido, insistimos en tener en consideración la frecuencia de eventos adversos acontecidos en el grupo de tratamiento con cabozantinib, donde hasta un 99% de los pacientes presentaron algún tipo de evento adverso relacionado con el tratamiento, frente a un llamativo 92% en el grupo de placebo. Así, un 58% de los pacientes en tratamiento con cabozantinib presentaron algún tipo de efecto adverso grado 3 (34% en el grupo placebo) y un 10% grado 4 (versus 3% en el grupo placebo). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento conllevaron reducciones de dosis en el 62% de los pacientes con tratamiento basado en cabozantinib, con un 16 % de interrupciones del tratamiento.

Cabe señalar que en el análisis de subgrupo de aquellos pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con sorafenib por un periodo inferior a los 3 meses, y en los que podrían estar incluidos los pacientes intolerantes a dicho fármaco, no se observó un beneficio significativo tras el empleo de cabozantinib en segunda línea (HR: 0.72, IC 95% 0.47–1.10), en parte motivado por la escasez de pacientes analizados (136 pacientes). Por otro lado, el diseño y desarrollo de esta clase de estudios pivotaes, en ocasiones no refleja con exactitud el perfil clínico habitual del paciente afecto de esta enfermedad con respecto al volumen de enfermedad, la presencia de comorbilidades, el estado funcional, la función hepática o renal o el requerimiento de tratamiento para VHB y VHC por ejemplo, por lo que se debe ser extremadamente cautos a la hora de prescribir cabozantinib en estos subgrupos de pacientes.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de cabozantinib en pacientes diagnosticados de CHC avanzado (Child Pugh A, estadio BCLC C), que hayan sido previamente tratados y/o se hayan mostrado intolerantes al tratamiento con sorafenib.

Actualmente, no es recomendable el uso de cabozantinib en aquellos pacientes con CHC avanzado (BCLC C o D) que presenten un ECOG igual o mayor a 2 y/o una función hepática con Child Pugh B o C.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
2. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Med Clínica.* 2017;149(2):61-71.
3. Gandhi S, Khubchandani S, Iyer R. Quality of life and hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(4):296-317.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.

5. European Medicines Agency. Stivarga. Regorafenib. Summary of opinion (post authorisation). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/386334/2017. 22 de Junio de 2017 [Internet]. 2017 [citado 16 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stivarga-ii-20_en.pdf
6. European Medicines Agency. Ficha técnica Lenvima [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_es.pdf
7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
8. Rankin EB, Giaccia AJ. The receptor tyrosine kinase AXL in cancer progression. *Cancers (Basel)* 2016; 8(11): E103.
9. Graham DK, DeRyckere D, Davies KD, Earp HS. The TAM family: phosphatidylserine sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 769-85.
10. Zhou L, Liu XD, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35: 2687-97.
11. Liu J, Wang K, Yan Z, et al. Axl expression stratifies patients with poor prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2016; 11(5): e0154767.
12. Firtina Karagonlar Z, Koc D, Iscan E, Erdal E, Atabey N. Elevated hepatocyte growth factor expression as an autocrine c-Met activation mechanism in acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci* 2016; 107: 407-16.
13. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2018 Dec 9];28(10):2340–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2894586>.
15. Bakouny ZI, Assi T, El Rassy E, Nasr F. Second-line Treatments of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Dec 19. doi: 10.1097/MCG.0000000000001160.
16. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2017;123(19):3725-31.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales promovidos por: Fresenius, Celgene, Novartis y Foundation One. Ha recibido patrocinio para asistencia a reuniones científicas de: AAA, Ipsen y Roche.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS