

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Cabozantinib (Cabometyx™) para el tratamiento del cáncer renal avanzado tras progresión a un tratamiento antiangiogénico previo

1. RESUMEN

El carcinoma renal (RCC) constituye el 3% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto en España. En Estados Unidos se estiman un total de 62.700 casos nuevos para el año 2016, siendo responsable de 14.240 fallecimientos ese mismo año. Es, por tanto, la séptima neoplasia más frecuente en el varón y ocupa el noveno lugar en la mujer, pero no ocupa ningún lugar entre los diez tumores más letales en los Estados Unidos. En la Unión europea se diagnosticaron 63.300 casos en 2006 y se produjeron 26.400 muertes, con una tasa de incidencia que varía entre 4,4-11,1 casos por cada 100.000 personas y año. La mayor incidencia se produce a partir de los 40 años, con pico entre los 50 y los 70 años, siendo tres veces superior en varones respecto a la de mujeres, así como en la raza negra. En España, los últimos datos publicados en el Informe Anual SEOM 2016, estiman una incidencia de 6.474 casos nuevos para este año y 2.295 fallecimientos. La incidencia del cáncer de riñón ha aumentado progresivamente en las últimas tres décadas, en España y en el resto del mundo occidental, a razón de un 3% anual. En el periodo entre 1930 y 1980 la incidencia aumentó desde el 0,7 al 4,2 por 100.000 en mujeres y del 1,6 al 9,6 en varones. Este aumento de incidencia en este periodo pudo estar motivado, en gran parte, por una mejor disponibilidad para el diagnóstico. El aumento de la incidencia observado en fechas más recientes, puede también ser en parte debido a un aumento de la detección de tumores

incidentales, por la profusión de pruebas diagnósticas radiológicas abdominales. Sin embargo, añadido a la mayor detección de tumores en estadíos precoces, también se observa un incremento en el diagnóstico de carcinomas renales en estadíos avanzados, esta mayor incidencia afecta a ambos sexos, y la detección incidental de tumores por estudios radiológicos abdominales no explica por completo el incremento mencionado en la incidencia. Aunque la detección incidental del carcinoma renal supone un mayor número de tumores detectados en estadíos iniciales, localizados, de la enfermedad, a la mayor incidencia de la enfermedad se ha asociado también una constante resistencia al aumento de la supervivencia por unidad de población asociada al tumor, debido a un incremento en el número de tumores avanzados, aunque con un descenso en la proporción global. Actualmente, una cuarta parte de los pacientes diagnosticados de nuevo, lo hacen con la enfermedad avanzada, ello es debido a la aparición tardía de síntomas y a la poca especificidad de los mismos en muchas ocasiones; no existen, además, marcadores que ayuden en la detección precoz de este tumor, y su diagnóstico se basa exclusivamente en pruebas radiológicas. Aproximadamente la mitad de los nuevos diagnósticos se realizan de forma incidental. Un tercio de los pacientes en los que se trata la enfermedad en estadio localizado, sufrirán recidiva de la misma y el 40% de los pacientes diagnosticados de carcinoma renal morirán de la enfermedad.

El tratamiento del carcinoma renal se ha modificado en gran medida en los últimos años. Generalmente, los pacientes en estadios I y II son buenos candidatos para cirugía, que es una opción terapéutica curativa en muchos de los casos. Para pacientes con enfermedad avanzada, la administración clásica con interferón y/o interleuquina 2 logró resultados poco esperanzadores (con tasas de respuesta inferiores al 15%) y con una relación beneficio/toxicidad no siempre adecuada, de manera que se han ido investigando otras terapias que mejorasen la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Avances recientes en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma de células renales han permitido identificar algunas vías de señalización que parecen

jugar un papel relevante en la progresión de estos tumores. En este sentido, se sabe que las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en gran parte de los esporádicos. Las evidencias que sustentan el uso de terapia anti-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) provienen de varias fuentes. Una de las mutaciones más comunes en cáncer renal implica la inactivación del gen supresor tumoral de Von-Hippel-Lindau (VHL), que se localiza en el brazo corto del cromosoma 3. Casi el 60-80% de los casos de RCC esporádico albergan un gen VHL mutado. En su forma funcional habitual y bajo circunstancias normoxia, el complejo VHL normalmente se dirige a factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIFs), dando como resultado proteólisis mediada por ubiquitina mediante hidroxilación. Dado que el HIF controla la expresión de genes inducibles por hipoxia como el factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante α , factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoyetina o el transportador de glucosa 1, se entiende que jugará un papel importante en la angiogénesis. En condiciones de hipoxia, el HIF no hidroxilado es sobreexpresado y limita la degradación con la ayuda del complejo VHL. En el caso de que el complejo VHL no funcione adecuadamente (como por ejemplo en casos de mutación genética), HIF se desplaza al núcleo y provoca la transcripción de factores angiogénicos, con una alta expresión de VEGF, receptor de VEGF (VEGFR), receptor de PDGF, así como factor de crecimiento de fibroblastos. Algunas de las otras vías oncogénicas incluyen la activación del objetivo mamífero de rapamycin (mTOR) vía que es un evento repetitivo en el cáncer. La proteína mTOR es una serina o treonina quinasa intracelular que participa en la moderación del crecimiento celular, la proliferación, la supervivencia, así como el metabolismo. Factores de crecimiento múltiples, nutrientes, hormonas y mitógenos conducen a la estimulación de mTOR y por lo tanto resultan en la síntesis, degradación o angiogénesis de proteínas. Todas estas variaciones conducen a la progresión del RCC ya la metástasis.

Todo este conocimiento ha permitido la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multiquinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal. Todos estos agentes han sido estudiados en profundidad demostrando una importante actividad y beneficio clínico, así como una buena relación eficacia/toxicidad en los pacientes que los reciben. Estos fármacos antidiabéticos pueden agruparse en dos familias: aquellos que actúan sobre la vía mTOR (temsirolimus y everolimus) y los que actúan sobre la vía HIF/VEGF (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, axitinib). Desgraciadamente la mayoría de los pacientes tratados en primera línea con los agentes más habituales (sunitinib o pazopanib) progresarán tras un intervalo de tiempo de 9-11 meses, lo cual explica la necesidad de contar con nuevas estrategias terapéuticas que impacten en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Cabozantinib se presenta como un nuevo inhibidor tirosin-quinasa cuyo desarrollo en cáncer renal avanzado se ha llevado a cabo en líneas sucesivas, logrando ser el primer medicamento con impacto positivo en términos de tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a un comparador activo como everolimus, lo cual ha conducido a su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en EEUU y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

2. TÍTULO:

Cabozantinib (Cabometyx™) para el tratamiento del cáncer renal avanzado que progresa a una terapia antiangiogénica previa.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica, Diciembre 2016

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

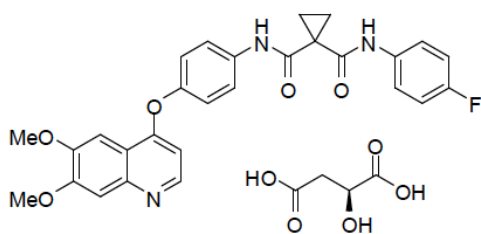
Cabometyx™

4.1.3. Estructura química

Cabozantinib es un nuevo inhibidor de tirosina-quinasa desarrollado por Exelixis Inc. con el nombre químico según la IUPAC de N-(4-((6,7-Dimetoxiquinolin-4-il) oxi) fenil) - N - (4-fluorofenil) ciclopropano-1, 1-dicarboxamida, (2S)-hidroxibutanedioato.

Fórmula química: $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$

Peso molecular: 635.6 Daltons.



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma renal avanzado, que fracasa a un tratamiento antiangiogénico previo.

4.1.5. Laboratorio

Exelixis, Inc.

210 East Grand Avenue
So. San Francisco, CA 94080
(650) 837-7000 phone
(650) 837-8300 fax

Distribuido y comercializado en Europa por:
Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo terapéutico: inhibidores de la tirosina-quinasa
Código ATC: L01XE26

4.1.7. Vía de administración

Oral

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

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Comprimidos de 60, 40 y 20 mg.
Precio aún no disponible en nuestro país.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Cabozantinib es una pequeña molécula que inhibe múltiples tirosin-quinazas receptoras implicadas en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la resistencia a fármacos y la progresión metastásica en procesos oncológicos. Se ha testado la capacidad inhibitoria de cabozantinib frente a una diversidad de quinazas y se identificó como un inhibidor de los receptores MET (receptor de factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Además, el cabozantinib inhibe otras tirosin-quinazas incluyendo el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, tirosina quinasa-3 (FLT3) y TIE-2 de tipo FMS. Como consecuencia, Cabozantinib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral.

Kinase	IC ₅₀ ± SD, ^a nmo/L	Enzyme concentration, nmo/L	ATP concentration, μmo/L
VEGFR2	0.035 ± 0.01	0.05	3
MET	1.3 ± 1.2	10	1
MET (Y1248H)	3.8	13	1
MET (D1246N)	11.8	12	1
MET (K1262R)	14.6	12	1
RET	5.2 ± 4.3	15	2
TIE2	14.3 ± 1.1	15	5
AXL	7	TBD	TBD
FLT3	11.3 ± 1.8	0.5	1
KIT	4.6 ± 0.5	1	3
RON	124 ± 1.2	60	1

Tabla 1. IC₅₀ de cabozantinib sobre diferentes receptores involucrados en el cáncer renal avanzado

Cabozantinib también demostró actividad en líneas celulares resistentes a un inhibidor de tirosin-quinasa con actividad anti-VEGFR. Por ejemplo, un modelo preclínico utilizó un enfoque de pérdida de función (inhibición de la vía MET en tumores resistentes) y un enfoque de ganancia de función (expresión de HGF en tumores sensibles), lo que indica un papel de HGF

en la resistencia tumoral a sunitinib. Estos resultados sugieren que la vía HGF-MET actúa como una vía angiogénica alternativa en tumores resistentes a sunitinib. En otro estudio, los microarrays de tejido que contenían tejidos de RCC tratados con sunitinib y no tratados se tiñeron con anticuerpos contra MET y AXL. La inhibición de la activación de AXL y MET utilizando cabozantinib alteró el comportamiento tumoral y rescató la resistencia adquirida a sunitinib en estos modelos de xenoinjerto.

Como consecuencia de la inactivación del VHL en el RCC, MET y AXL se encuentran sobreexpresados. MET [también conocido como receptor de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)] ha sido identificado como un proto-oncogén, y su activación es una característica común de los tumores humanos. MET impulsa la supervivencia del tumor, la invasión, la angiogénesis y la metástasis a través de otras vías de señalización como PI3K/Akt, Src, Ras o MEK. En general, la vía MET puede activarse a través de la expresión de HGF paracrino o autocrino, por amplificación del gen MET o por mutaciones en el dominio quinasa del receptor MET. Una mayor expresión MET se asocia con mal pronóstico y características histológicas más desfavorables en RCC, como un grado más alto de Fuhrman y una etapa más avanzada de la enfermedad. La expresión de MET es mayor en el papilar y en los subtipos sarcomatoides de RCC.

AXL se ha descrito recientemente como un mediador esencial en los procesos de metastatización y en la resistencia a los inhibidores de la tirosin-quinasa (TKI). HIF-1 y HIF-2 activan directamente la expresión de AXL. Es conocido que GAS6-AXL forma un complejo con la proteína SRC que activa el receptor MET de una manera independiente de HGF para optimizar la migración y la invasión de RCC.

Como consecuencia, la sobreexpresión de MET y AXL confiere una enfermedad más agresiva y peor supervivencia para pacientes con CCR, siendo ambas dianas específicas de cabozantinib.

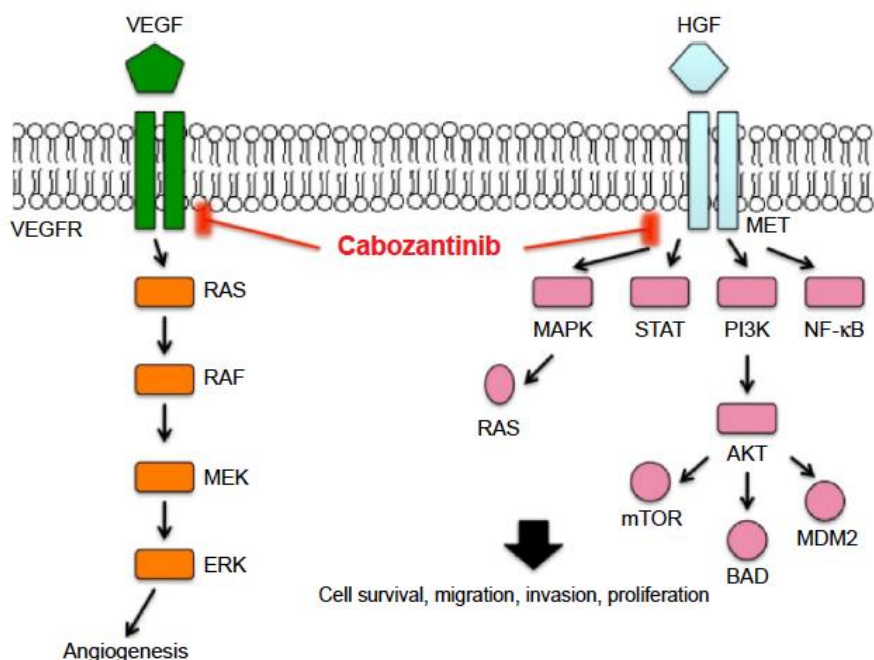


Fig 1. Mecanismo de acción de cabozantinib sobre VEGFR y MET.

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

- Cabozantinib (Cometriq™) está indicado para el **tratamiento de pacientes adultos con carcinoma medular de tiroides** progresivo, irresecable, localmente avanzado o metastásico. Antes de adoptar una decisión de tratamiento individual, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los beneficios puede que sean menores para los pacientes cuyo estado de mutación de RET sea desconocido o negativo. La dosis recomendada de cabozantinib es 140 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente de la terapia o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables. La FDA autorizó la comercialización de Cometriq™ para el CMT metastásico el 29 de

noviembre de 2012. El Comité para los Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó una opinión positiva para la comercialización condicional de Cometriq[™] para el tratamiento del CMT que no puede ser resecado o que se ha extendido a distancia el 19 de diciembre de 2013.

- Cabozantinib (Cabometyx[™]) está indicado para el **tratamiento del cáncer renal avanzado tras fracaso a una terapia previa antiangiogénica**, recibiendo la aprobación por la FDA el 25 de abril de 2016. Por su parte, el Comité para los Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó una opinión positiva para la comercialización condicional de Cabometyx[™] para el tratamiento del cáncer renal el 21 de julio de 2016.

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

La dosis recomendada de cabozantinib es de 60 mg administrados de manera oral una vez al día en ayunas (se recomienda no comer durante al menos dos horas antes y una hora después de haber recibido la dosis de cabozantinib). Cabometyx[™] y Cometriq[™] no son bioequivalentes y no deben utilizarse indistintamente. Si un paciente debe cambiar de cápsulas de cabozantinib a comprimidos de cabozantinib, el paciente debe continuar con una dosis de Cabometyx[™] que no supere los 60 mg o la dosis actual de Cometriq[™] (lo que sea menor).

La dosis recomendada de Cabometyx[™] es de 60 mg una vez al día. El tratamiento debe continuar hasta que el paciente ya no esté beneficiándose clínicamente de la terapia o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

El manejo de las reacciones adversas puede requerir interrupciones temporales y/o reducción de la dosis con Cabometyx[™]. Cuando la reducción de la dosis sea necesaria, se recomienda reducir a 40 mg al día, y luego a 20 mg al día. Las interrupciones de la dosis se recomiendan para

el manejo de toxicidades de grado 3 o mayores del CTCAE o toxicidades de grado 2 intolerables. Se recomiendan reducciones de la dosis para eventos que, si persisten, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente no toma una dosis, la dosis omitida no debe tomarse si es menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Tras la administración oral de cabozantinib, la mediana de tiempo que transcurre hasta alcanzar la concentración máxima en plasma (T_{max}) oscila entre 2 y 3 horas tras la dosis. Se observó un aumento del 19% de la C_{max} de la formulación de comprimidos (Cabometyx™) en comparación con la formulación de cápsula (Cometriq™) después de una dosis única de 140 mg. Se observó una diferencia de menos del 10% en el AUC entre las formulaciones de comprimidos de cabozantinib (CABOMETYX) y cápsulas (COMETRIQ).

4.2.4.2. Distribución

Cabozantinib presenta una elevada afinidad a la hora de unirse a proteínas plasmáticas (>99,7%). Una comida rica en grasas incrementa la concentración plasmática máxima y los valores de área bajo la curva en un 41% y un 57% respectivamente, con respecto a las condiciones de administración en ayunas cuando se administran 140 mg. El volumen de distribución es de aproximadamente 319 litros.

4.2.4.3. Metabolismo

Cabozantinib es un sustrato del citocromo p450, concretamente de su enzima CYP3A4 in vitro. La inhibición del CYP3A4 reduce la formación del metabolito N-óxido de XL184 en más del 80%. La inhibición del CYP2C9 presenta un mínimo efecto sobre la formación del metabolito de cabozantinib (<20% de reducción). La inhibición de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 no tiene efecto sobre la formación de metabolitos de cabozantinib.

4.2.4.4. Eliminación

Tras un periodo de colección de muestras de 48 días en voluntarios sanos que tomaron una única dosis de cabozantinib marcado con carbono 14, se recogió el 81% del fármaco distribuido de la siguiente manera; en las heces el 54% y en la orina el 27%.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Para la aprobación de cabozantinib para el tratamiento de los pacientes con cáncer renal avanzado, se dispone de varios estudios clínicos llevados a cabo específicamente en pacientes con esta indicación.

- 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.
- Choueiri T, Pal S, McDermott D, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Ann Oncol 2014; 25: 1603–8.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1814–23.

Este ultimo estudio fue nuevamente publicado como actualización de supervivencia global (Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 917–927)

Como se ha comentado previamente, con el resultado de estos estudios, se ha logrado la aprobación por parte de la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

A estos estudios puede también comentarse la actividad encontrada por cabozantinib en el contexto de la primera línea de tratamiento del cáncer renal avanzado de la mano del estudio CABOSUN (A031203): Choueiri T, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor and intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol 2016; Nov (epub ahead of print)

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

1. **Ensayo Fase I en distintos tumores sólidos**: Ochenta y cinco pacientes fueron incluidos, incluyendo 37 con carcinoma medular de tiroides (MTC). Se empleó un diseño de estudio 3 + 3 clásico para el desarrollo de estudios de fase I. 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 por 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 e hiperlipasemia, y mucositis grado 2 que provocaron interrupciones y reducciones de dosis. Diez (29%) de los 35 pacientes con MTC con enfermedad medible tuvieron una respuesta parcial confirmada. En total, 18 pacientes experimentaron una respuesta tumoral del 30% o más, incluyendo 17 (49%) de 35 pacientes con MTC con enfermedad medible. Además, 15 (41%) de los 37 pacientes con MTC tenían enfermedad estable durante al menos 6 meses, con enfermedad estable durante 6 meses o más, o respuesta parcial confirmada en el 68% de los pacientes con MTC.

2. **Ensayo fase I en cáncer renal avanzado**: Los resultados de este estudio fase I se publicaron en 2014. Este ensayo de un solo brazo, abierto, evaluó la seguridad y la tolerabilidad de cabozantinib en 25 pacientes pretratados con diagnóstico previo de carcinoma renal de células claras, avanzado o metastásico. Veinte pacientes pertenecían al grupo de pronóstico intermedio según los criterios del International Metastásico Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Los pacientes comenzaron diariamente la administración oral de 140 mg de cabozantinib el día 2. A partir del día 24, los pacientes continuaron recibiendo, a criterio del investigador, cabozantinib diario hasta la presencia de progresión o la aparición de eventos adversos inaceptables (AE) o la retirada del consentimiento del paciente. La mayoría de los pacientes habían recibido previamente dos tratamientos, y la mayoría había recibido al menos una terapia frente a la vía del VEGF. Se encontró respuesta parcial en siete pacientes (28%). La mediana de la supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 12,9 meses, y la supervivencia global mediana (OS) fue de 15 meses. Se observó actividad clínica frente a lesiones metastásicas óseas en dos pacientes, que mostraron un menor uso de narcóticos debido a dichas lesiones

óseas. Los eventos adversos más comunes fueron la fatiga (80%), diarrea (64%), náuseas (44%), proteinuria (36%), anorexia (36%), eritrodisestesia palmar plantar (36%) y vómitos (36%). Las toxicidades de grado 3-4 más frecuentes incluyeron hipofosfatemia (40%), hiponatremia (20%), fatiga (20%), diarrea (12%), lipasa (12%) y proteinuria (8%). Sobre la base de la tolerabilidad y la actividad clínica asociada con dosis de cabozantinib inferior a 140 mg en este ensayo, se seleccionaron 60 mg diarios como la dosis inicial en ensayos posteriores.

Median age, years (range)	61 (41–79)
Sex, <i>n</i>	
Male	21
Female	4
ECOG PS, <i>n</i> (%)	
0	20 (80)
1	4 (16)
2	1 (4)
Median number of prior agents, <i>n</i>	2
Prior systemic agents, <i>n</i> (%)	
0	0 (0)
1	8 (32)
2	6 (24)
3	3 (12)
≥4	8 (32)
Prior anticancer therapies, <i>n</i> (%)	
Prior anti-VEGF therapy	22 (88)
Prior mTOR inhibitor therapy	15 (60)
Prior anti-VEGF + mTOR inhibitor therapy	13 (52)
Prior cytokine therapy	5 (20)
Prior chemotherapy	3 (12)
Patients with bone metastases, <i>n</i> (%)	4 (16) ^a

^aOne of the four RCC patients with bone metastases at baseline was followed by bone scan.

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mTOR, mammalian target of rapamycin; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio fase I con cabozantinib en cáncer renal.

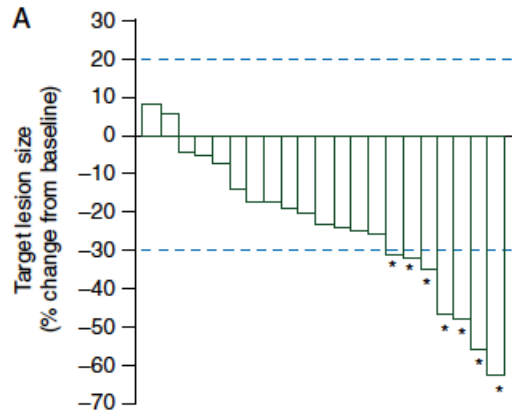


Figura 2. Reducción del tamaño tumoral logrado con cabozantinib en el estudio fase I

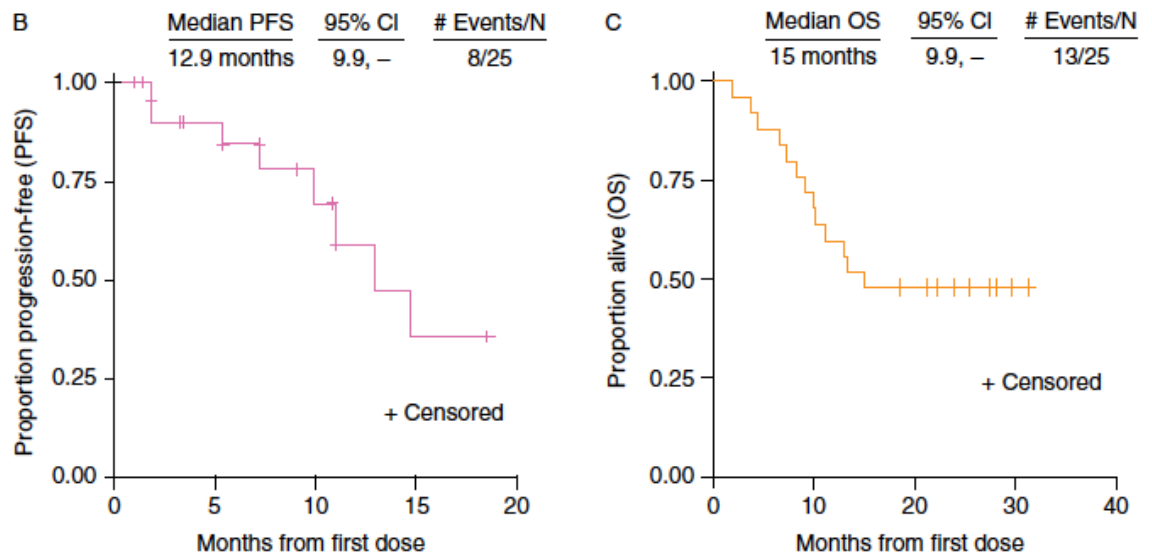


Figura 3. Curvas de SLP y SG con cabozantinib en cáncer renal avanzado.

3. **Ensayo fase III METEOR:** Sobre la base de los resultados del estudio fase I con cabozantinib en RCC avanzado, se realizó un ensayo clínico aleatorizado fase III para evaluar la eficacia de la segunda línea de cabozantinib versus everolimus en pacientes con RCC avanzado cuya enfermedad progresó tras una terapia dirigida a VEGFR. Los pacientes elegibles para dicho estudio debían presentar un RCC avanzado con un componente de células claras y una enfermedad medible, y un Índice de Karnofsky de al menos el 70%. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con al menos un TKI dirigido al VEGFR y deben

haber tenido progresión radiológica durante el tratamiento o dentro de los 6 meses posteriores a la dosis más reciente del inhibidor de VEGFR. Los pacientes con metástasis cerebrales conocidas que fueron adecuadamente tratados y estables fueron elegibles.

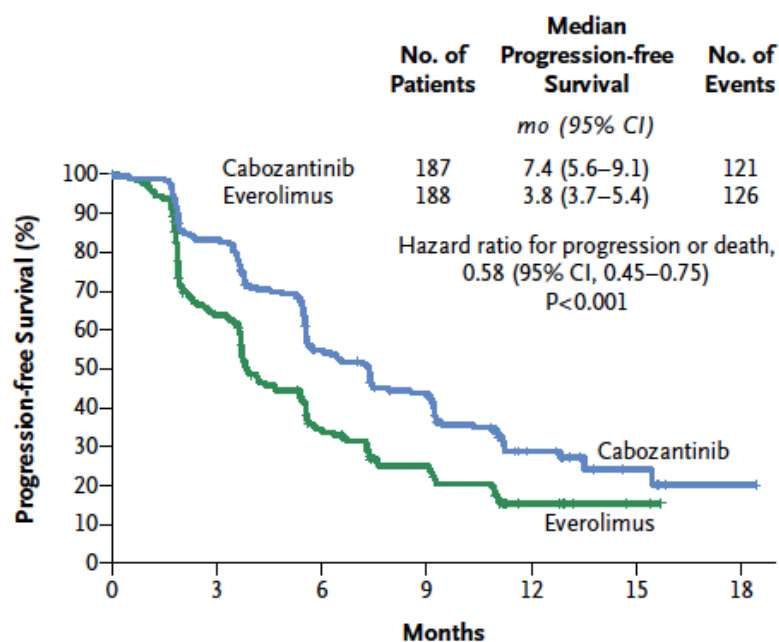
Un total de 658 pacientes fueron asignados al azar a recibir cabozantinib a una dosis de 60 mg diarios o everolimus a una dosis de 10 mg al día. Las características clínicas basales fueron equilibradas entre ambos grupos, con un 69% de pacientes con ECOG 0 y un 44% de pacientes con una categoría de riesgo pronóstico del Memorial Sloan Kettering favorable. El 27% de los pacientes habían recibido dos o más TKIs frente al VEGFR previamente, y el 83% estaban nefrectomizados. El 5% de los pacientes asignados al azar al brazo de cabozantinib y el 6% de los pacientes asignados al azar al brazo everolimus habían recibido nivolumab antes de su inclusión en el estudio.

Este ensayo clínico mostró una mediana de SLP de 7,4 meses con cabozantinib y 3,8 meses con everolimus [HR: 0,58; IC 95%: 0,45-0,75; $P < 0,001$], lo que representó una **reducción del 42% en el riesgo de progresión de la enfermedad a favor del cabozantinib**. Las tasas de **respuesta objetiva (ORR) fueron del 21% con cabozantinib** y 5% con everolimus ($p < 0,001$). Un análisis intermedio previamente planeado mostró que un beneficio en términos de SG a favor de cabozantinib sobre everolimus (HR: 0,67; IC95%: 0,51-0,89; $p = 0,005$), pero sin alcanzar el límite de significación para el análisis intermedio. Sin embargo, un posterior análisis actualizado presentado en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2016 y publicado en Lancet Oncology evidenció un beneficio en SG estadísticamente significativo. La mediana de SG fue de 21,4 meses para el cabozantinib versus 16,5 meses para el everolimus, con **una reducción del riesgo de muerte del 33%** (HR 0,66; IC 95%: 0,53-0,83; $p = 0,0003$). De igual forma, en dicha actualización se publicaron los resultados definitivos de supervivencia libre de progresión (medida por

comité radiológico independiente) con unas medianas de 7.4 meses para cabozantinib vs. 3.9 meses para everolimus (HR 0.51; IC95%, 0.41-0.62; p<0.001).

Characteristic	Progression-free-Survival Population		Overall-Survival Population	
	Cabozantinib (N= 187)	Everolimus (N= 188)	Cabozantinib (N= 330)	Everolimus (N= 328)
Age — yr				
Median	62	61	63	62
Range	36–83	31–84	32–86	31–84
Sex — no. (%)				
Male	142 (76)	130 (69)	253 (77)	241 (73)
Female	45 (24)	57 (30)	77 (23)	86 (26)
Not reported	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Geographic region — no. (%)				
Europe	83 (44)	84 (45)	167 (51)	153 (47)
North America	76 (41)	64 (34)	118 (36)	122 (37)
Asia-Pacific	25 (13)	36 (19)	39 (12)	47 (14)
Latin America	3 (2)	4 (2)	6 (2)	6 (2)
Race — no. (%)†				
White	157 (84)	147 (78)	269 (82)	263 (80)
Asian	12 (6)	20 (11)	21 (6)	26 (8)
Black	4 (2)	2 (1)	6 (2)	3 (<1)
Other	10 (5)	6 (3)	19 (6)	13 (4)
Not reported	4 (2)	12 (6)	15 (5)	22 (7)
Missing data	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ECOG performance-status score — no. (%)‡				
0	129 (69)	116 (62)	226 (68)	217 (66)
1	58 (31)	72 (38)	104 (32)	111 (34)
MSKCC prognostic risk category — no. (%)§				
Favorable	80 (43)	83 (44)	150 (45)	150 (46)
Intermediate	80 (43)	75 (40)	139 (42)	135 (41)
Poor	27 (14)	30 (16)	41 (12)	43 (13)
Prior VEGFR tyrosine kinase inhibitors — no. (%)				
1	137 (73)	136 (72)	235 (71)	229 (70)
≥2	50 (27)	52 (28)	95 (29)	99 (30)
Previous systemic therapy — no. (%)				
Sunitinib	114 (61)	113 (60)	210 (64)	205 (62)
Pazopanib	87 (47)	78 (41)	144 (44)	136 (41)
Axitinib	28 (15)	28 (15)	52 (16)	55 (17)
Sorafenib	11 (6)	19 (10)	21 (6)	31 (9)
Bevacizumab	1 (<1)	7 (4)	5 (2)	11 (3)
Interleukin-2	11 (6)	13 (7)	20 (6)	29 (9)
Interferon alfa	6 (3)	13 (7)	19 (6)	24 (7)
Nivolumab	9 (5)	11 (6)	17 (5)	14 (4)
Radiotherapy — no. (%)	56 (30)	61 (32)	110 (33)	108 (33)
Nephrectomy — no. (%)	156 (83)	153 (81)	282 (85)	279 (85)

Tabla 3. Resumen de las características de los pacientes incluidos en el estudio METEOR.

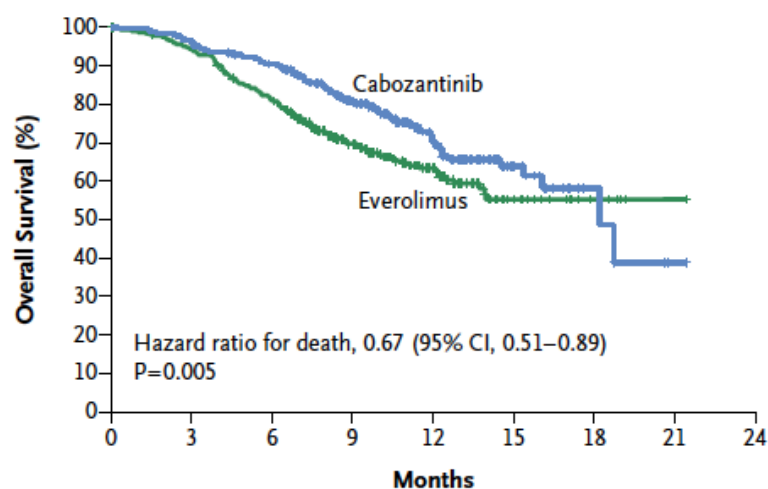


No. at Risk

Cabozantinib
Everolimus

187	152	92	68	20	6	2
188	99	46	29	10	2	0

Figura 4. Curva de supervivencia libre de progresión (primer análisis publicado en NEJM) en estudio METEOR.

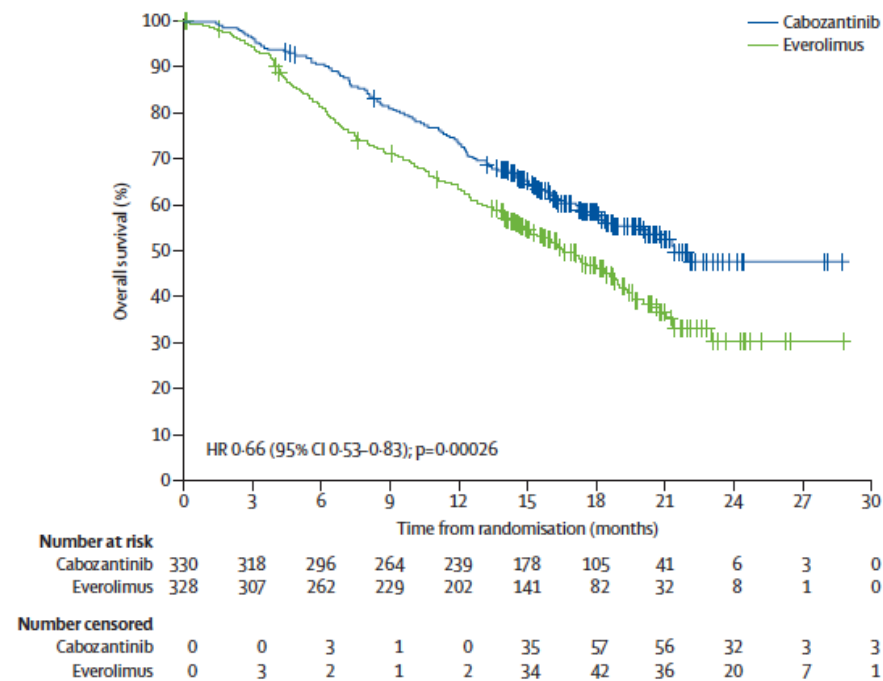
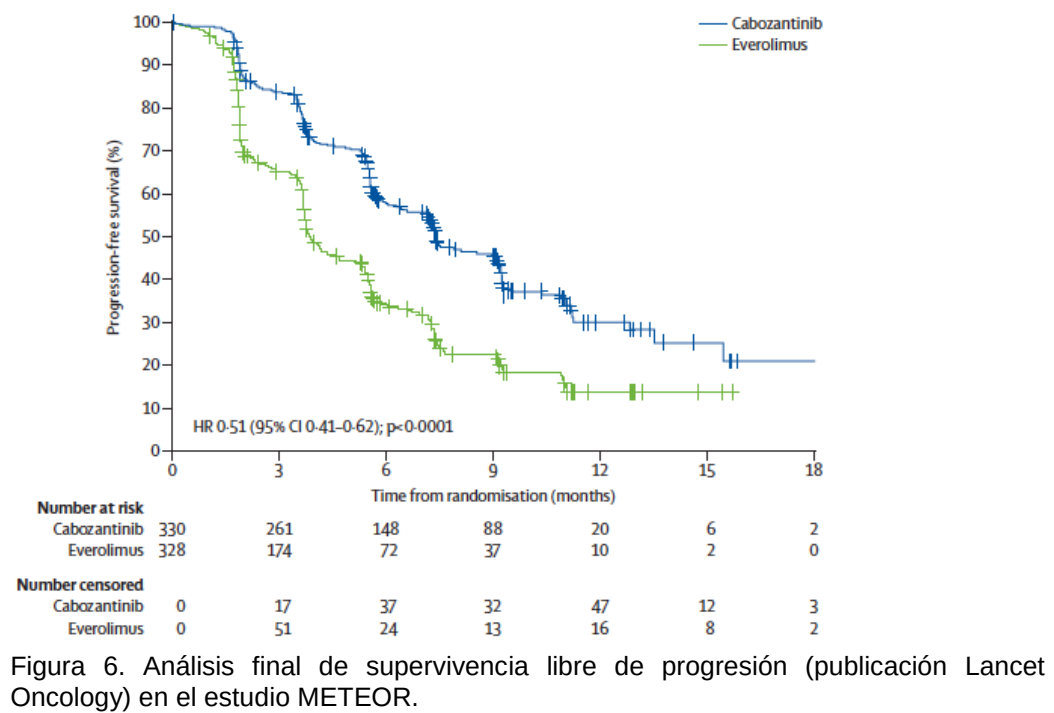


No. at Risk

Cabozantinib
Everolimus

330	317	294	189	101	32	6	1	0
328	306	260	156	88	24	5	1	0

Figura 5. Curva de supervivencia global en el análisis intermedio del estudio METEOR



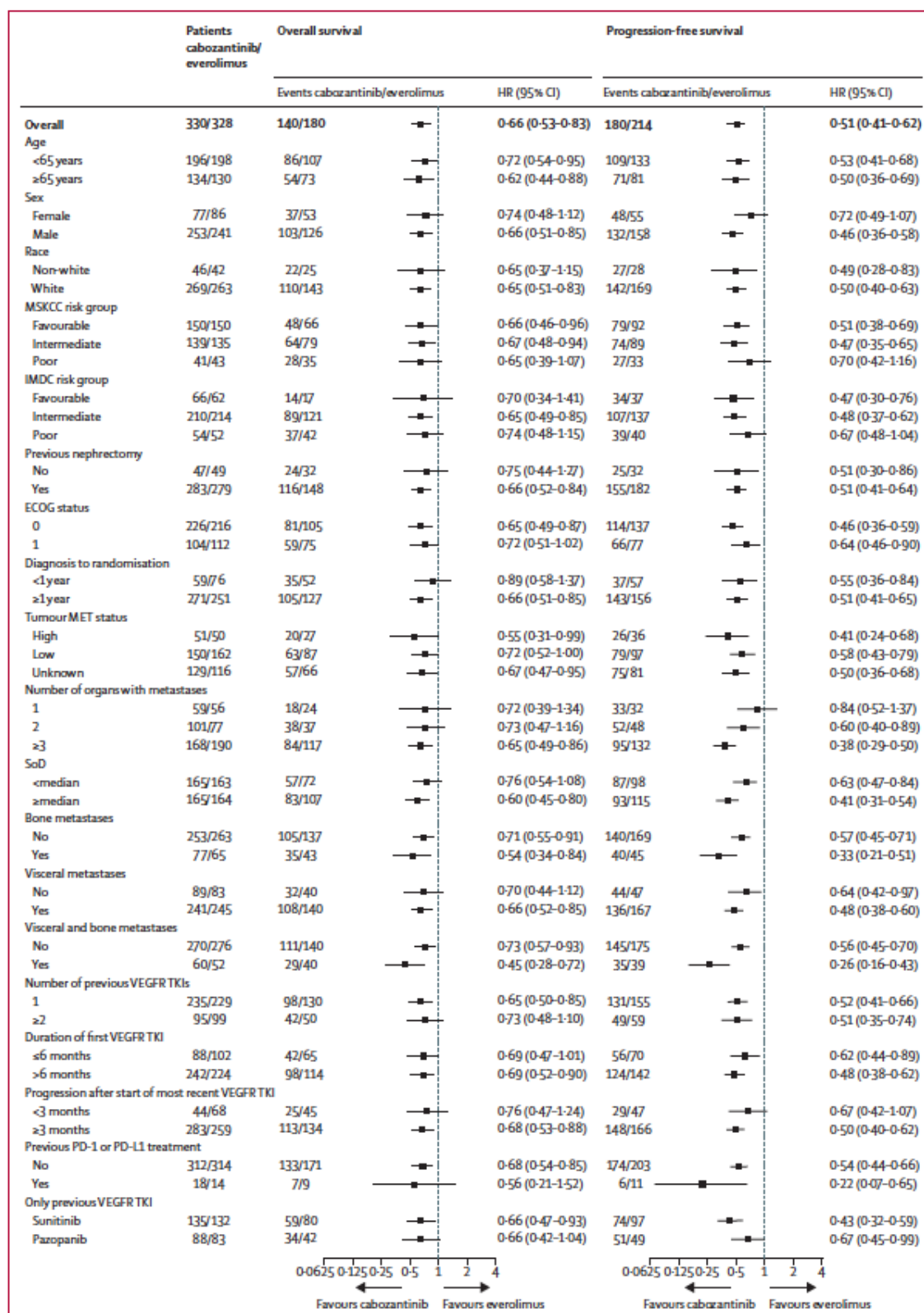


Figura 8. Forrest-plot del estudio METEOR, con beneficio de cabozantinib en todos los subgrupos analizados.

El análisis de subgrupos del estudio METEOR encontró que las reducciones de riesgo de progresión eran similares para los pacientes que hubieran recibido un TKI (HR=0,56) o al menos 2 TKI (HR:0,67), y mostró una tendencia a una mejor SLP a favor de cabozantinib sobre everolimus en aquellos pacientes con menos factores pronósticos de riesgo (HR=0,54 sin factores, 0,56 con un factor, 0,84 con al menos dos factores); o con metástasis en varios órganos (HR 0,47 para metástasis pulmonares, 0,53 para metástasis hepáticas, 0,33 para metástasis óseas y 0,26 para las metástasis visceral y ósea). Los pacientes con ECOG de 0 tuvieron una mediana de 9,1 meses en comparación con los pacientes con una puntuación ECOG de 1, que tenían una SLP de 5,6 meses con cabozantinib. Además, es destacable la actividad de cabozantinib en pacientes expuestos previamente a sunitinib (HR:0.43; IC95%: 0.32-0.59) o con alta carga tumoral (HR:0.60; IC95%: 0.45-0.80). Finalmente, la actividad mostrada en el subgrupo de pacientes con metástasis óseas (tradicionalmente u subgrupo de especial mal pronóstico) justifican una investigación adicional sobre los mecanismos subyacentes a la actividad de cabozantinib en el hueso.

Table 1 : Progression-Free Survival (First 375 Randomized)

Endpoint	Cabozantinib	Everolimus
	N = 187	N = 188
Number of events (%)	121 (65%)	126 (67%)
Median PFS (95% CI), months	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
HR (95% CI), p-value ¹	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001	

¹ stratified log-rank test with prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3) as stratification factors (per IVRS data)

Table 2 : Overall Survival and Objective Response Rate (ITT)

Endpoint	Cabozantinib	Everolimus
	N = 330	N = 328
Number of events (%)	140 (42%)	180 (55%)
Median OS (95% CI), months	21.4 (18.7, NE)	16.5 (14.7, 18.8)
HR (95% CI), p-value ¹	0.66 (0.53, 0.83), p=0.0003	
Confirmed ORR (partial responses only) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
p-value ²	p<0.0001	

¹ stratified log-rank test with prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3) as stratification factors (per IVRS data)

² chi-squared test

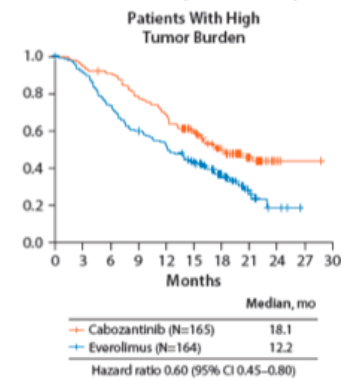
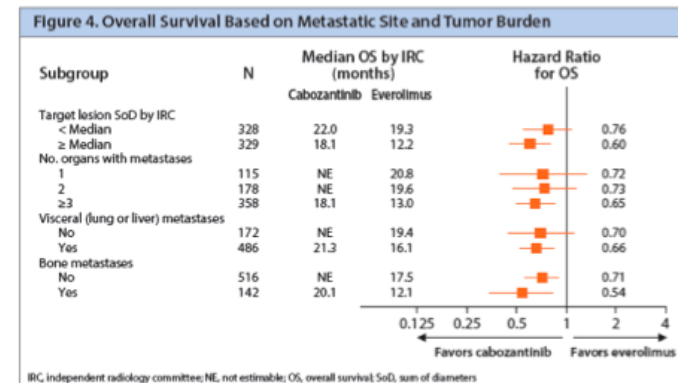
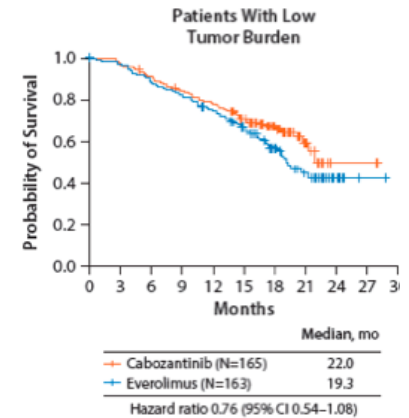
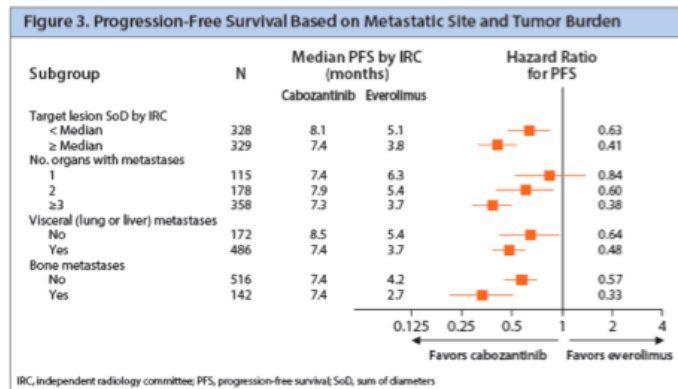


Figura 9. Resultados de cabozantinib en función del volumen tumoral

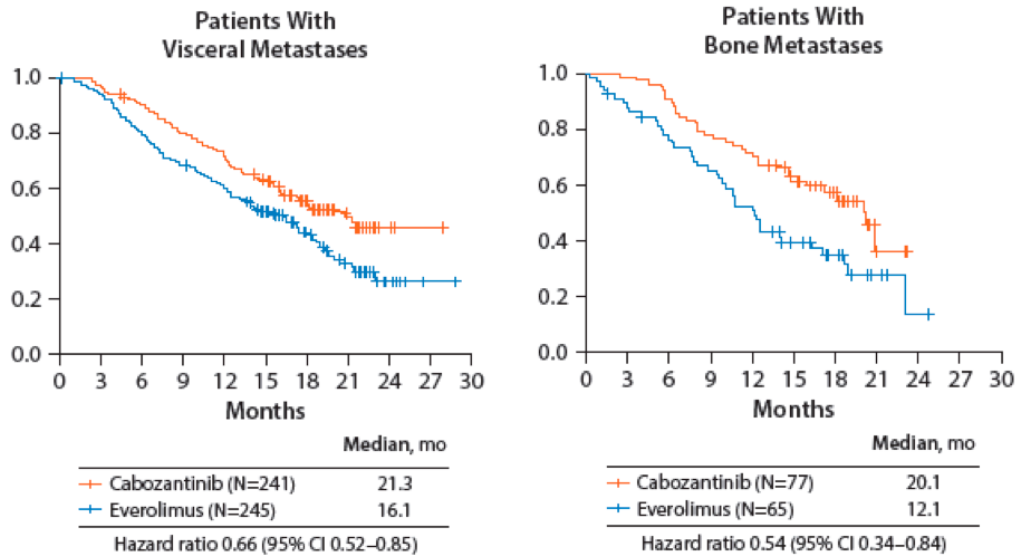


Figura 10. Curvas de supervivencia global en pacientes con afectación visceral o en hueso.

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

El estudio METEOR cuenta con pocas dudas metodológicas. Se trata de un estudio aleatorizado, de fase III, abierto, controlado frente a everolimus y que resulta positivo para su objetivo principal de supervivencia libre de progresión (medida por comité independiente radiológico) con una diferencia superior a la planeada en el diseño inicial del estudio (7.4 meses vs. 3.9 meses; HR 0.51; IC95%, 0.41-0.62; $P < 0.001$). Así mismo, el estudio logra impacto en términos de tasa de respuestas objetivas y supervivencia global (ambos objetivos secundarios del estudio).

La población de pacientes tratada en el estudio METEOR refleja la práctica clínica habitual actual en las consultas de los especialistas en el tratamiento de carcinoma renal avanzado. De forma global, la mayoría de los pacientes fueron hombres (75%), con una mediana de edad de unos 62 años. Respecto a los grupos de riesgo del MSKCC, un 46% eran favorable (0 factores de riesgo), 42% intermedio (1 factor de riesgo) y un 13% pobre (2 ó 3 factores de riesgo). En torno al 80% de los pacientes tenían enfermedad metastásica y un 50% con afectación de ≥ 3 órganos. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca y tenían un KPS $\geq 80\%$. En cuanto al tratamiento previo recibido, la mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento con un único inhibidor de tirosin quinasa de VEGFR, siendo el más frecuente de todos ellos sunitinib ($> 60\%$). Hubo un 5% de pacientes que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1.

Por todo ello, los resultados del estudio METEOR son, a priori, extrapolables a la práctica clínica habitual en nuestro entorno.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No existen comparaciones directas entre cabozantinib y nivolumab, que podrían considerarse como primeras opciones de tratamiento en pacientes

que ya han progresado a una primera línea. Existe una publicación realizando una comparación indirecta mediante el método de Bucher que favoreció a cabozantinib con una reducción de riesgo de muerte frente a nivolumab de 1,09 (IC95 % 0,77-1,54). El mejor modelo bayesiano al que se ajustaron los datos indicaba que los pacientes tratados con cabozantinib mostraban menor riesgo de muerte por cualquier causa que nivolumab hasta el quinto mes de tratamiento y a partir de ese momento eran los pacientes tratados con nivolumab los que mostraban menor riesgo de muerte. Una posible interpretación puede ser que cabozantinib puede ser más beneficioso que nivolumab en términos de supervivencia global en pacientes con un pronóstico más pobre (menos de cinco meses) mientras que nivolumab puede ser más beneficioso para pacientes con mejor pronóstico (más allá de cinco meses). Son necesarios estudios directos (incluyendo datos de práctica clínica asistencial) para evaluar ambos fármacos así como estudios para conocer la secuencia óptima de tratamiento con estos.

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

Las guías americanas del **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**, en su versión 2 del año 2017 recomiendan el empleo de cabozantinib con nivel 1 de evidencia en los pacientes con cáncer renal avanzado con componente de célula clara que progresa a una terapia previa.

De igual forma, las guías de la **European Society of Medical Oncology (ESMO)** también recomiendan el empleo de cabozantinib en el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer renal avanzado tras fracaso a una terapia previa.

Por último, la **European Association of Urology (EAU)** también posiciona cabozantinib en el algoritmo terapéutico del cáncer renal avanzado (si bien este artículo no disponía de los resultados positivos en supervivencia global en el momento de su publicación).

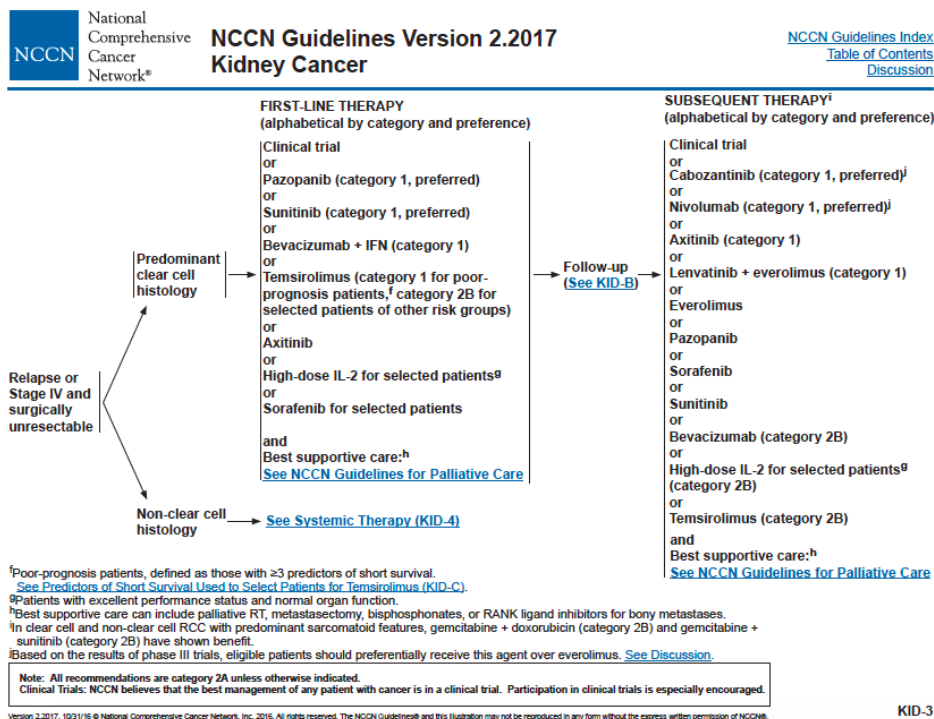


Figura 11. Recomendaciones para el uso de cabozantinib en cáncer renal por las guías NCCN

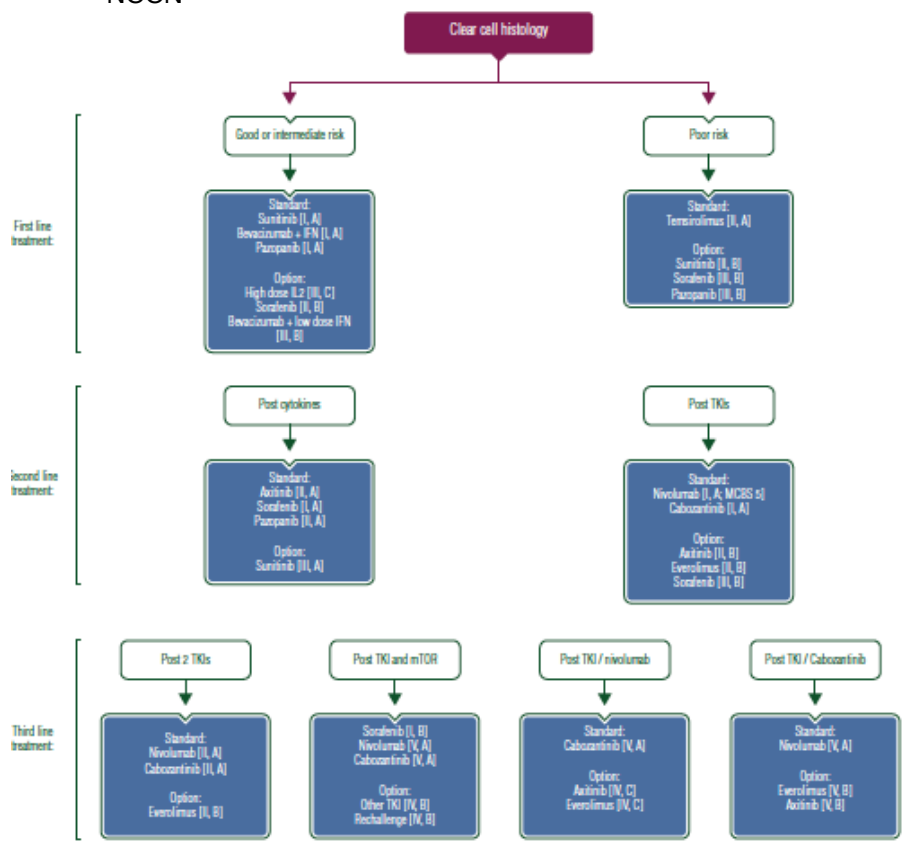


Figura 12. Recomendaciones para el uso de cabozantinib en cáncer renal por las guías ESMO

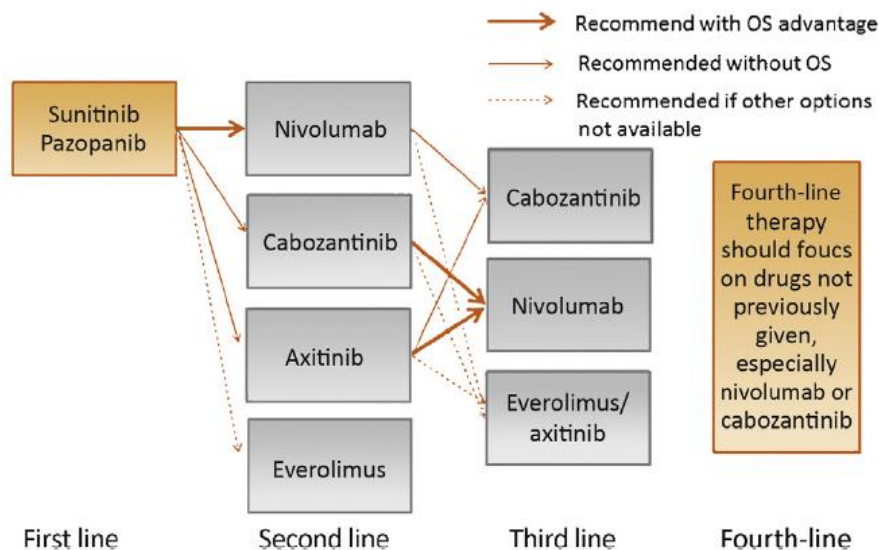


Figura 13. Recomendaciones de la EUA para el uso de cabozantinib en cáncer renal.

Además, cabozantinib (Cabometyx™) está indicado para el **tratamiento del cáncer renal avanzado tras fracaso a una terapia previa antiangiogénica**, recibiendo la aprobación por la FDA el 25 de abril de 2016. Por su parte, el Comité para los Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la EMA adoptó una opinión positiva para la comercialización condicional de Cabometyx™ para el tratamiento del cáncer renal el 21 de julio de 2016.

Está pendiente la evaluación por la agencia NICE (prevista para Enero de 2017).

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares				
Nombre	Cabozantinib	Nivolumab	Axitinib	Lenvatinib + Everolimus
Presentación	Oral	Intravenosa	Oral	Oral
Posología	60 mg/día	3 mg/kg cada 2 sem	5 mg/12h	18 mg + 5 mg
Diseño del estudio	Multicéntrico, randomizado, abierto	Multicéntrico, randomizado, abierto	Multicéntrico, randomizado, abierto	Multicéntrico, randomizado, abierto
MSKCC riesgo Bueno/Int/Malo	45/42/12	35/49/16	28/37/33	24/37/39
Comparador	Everolimus	Everolimus	Sorafenib	Everolimus

Objetivo primario	SLP	SG	SLP	SLP
Tasa de respuesta	21%	22%	19%	35%
Supervivencia libre de progresión	HR: 0.58 (IC95%: 0.45, 0.74) 7.4 vs. 3.8 m	HR:0.88 (IC95%:0.75,1.03) 4.6 vs 4.4 m	HR:0.67 (IC95%:0.54,0.81) 6.7 vs. 4.7m	HR: 0.37 (IC95%:0.22,0.62) 14.6 vs 5.5 m
Supervivencia global	HR: 0.66 (IC95%:0.53,0.83) 21.4 vs. 16.5 m	HR:0.73 (IC95%:0.60,0.89) 25.0 vs 19.6 m	HR 0,969; (IC95%: 0,80-1,17) 20.1 vs 19.2 m	HR: 0.67 (IC95%:0.42-1.08) 25.5 vs 17.5 m

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Dados los resultados de los estudios METEOR y CHECKMATE 025, en los que tanto cabozantinib como nivolumab superaron al everolimus como una opción de segunda línea en el RCC avanzado o el mRCC, es obvio que, en el momento actual, tenemos dos opciones más para el tratamiento de segunda línea.

Nivolumab es un nuevo anticuerpo que bloquea la interacción entre el receptor de muerte programado-1 (PD-1) y su ligando (PD-L1) evitando la activación de las células T. Debido a que existe evidencia de que tumores renales pueden sobreexpresar PD-1 y así prevenir la activación de células T, los inhibidores de PD-1, tales como nivolumab, pueden prevenir la inhibición del sistema inmunitario y, por lo tanto, mejorar la respuesta en tumores renales. En el ensayo fase III CheckMate 025, los pacientes con CCR avanzado que habían sido previamente tratados con una o más líneas de terapia (excluyendo mTOR) fueron asignados aleatoriamente para recibir nivolumab o everolimus. La mediana de SG fue 5,4 meses más con nivolumab en comparación con everolimus (25,0 frente a 19,6 meses). La reducción del riesgo de muerte (por cualquier causa) con nivolumab versus everolimus fue de 0,73 ($p = 0,002$). La tasa de respuestas fue del 25% para nivolumab frente al 5% para el everolimus (IC95%: 3,68-9,72, $p < 0,001$). No se observó ningún beneficio en términos de supervivencia libre de progresión. La mediana de la SLP fue de 4,6 meses (IC95%: 3,7-5,4) en el grupo de nivolumab y de 4,4 meses (IC95%: 3,7-5,5) en el grupo everolimus (HR 0,88; IC95%: 0,75-1,03; $p = 0,11$) Entre los pacientes que recibieron nivolumab se observaron con frecuencia fatiga (33%), náuseas (14%) y prurito (14%). El evento de grado 3-4 más frecuente con nivolumab fue la fatiga (2%).

Otras opciones para la terapia de segunda línea incluyen agentes previamente aprobados para los cuales estos nuevos ensayos de nivolumab y cabozantinib no se compararon. Axitinib es un TKI selectivo administrado por vía oral de VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Como inhibidor de VEGFR de segunda generación, axitinib ofrece mayor potencia y especificidad para el VEGFR en comparación con inhibidores VEGFR anteriores que demostraron actividad multiquinasa. Un estudio multicéntrico, aleatorizado fase III (AXIS) comparó axitinib versus sorafenib como terapia de segunda línea después de una terapia sistémica previa. La mediana de SLP fue de 6,7 meses para axitinib versus 4,7 meses para sorafenib (HR 0,665; $p < 0,0001$), y la tasa de respuesta fue de 19% para axitinib versus 9% para sorafenib ($p = 0,0001$). Los EA de todos los grados que ocurrieron con más frecuencia con axitinib fueron hipertensión, fatiga, disfonía e hipotiroidismo. Los EA que ocurrieron con más frecuencia con sorafenib fueron síndrome mano-pie, erupción cutánea, alopecia y anemia. En una publicación posterior con datos más actualizados, la mediana de SG fue de 20,1 meses (IC del 95%: 16,7-23,4) con axitinib y 19,2 meses (17,5-22,3) con sorafenib (HR 0,969; IC del 95%: 0,800-1,174; $P = 0,3744$). La mediana SLP evaluada por el investigador fue de 8,3 meses (IC95%: 6,7-9,2) con axitinib y 5,7 meses (4,7-6,5) con sorafenib (HR 0,656; IC95%: 0,552-0,779; $p < 0,0001$).

Se han publicado recientemente los resultados de un estudio fase II randomizado en pacientes con RCC avanzado que han progresado a un tratamiento previo con inhibidores tirosina quinasa de VEGFR. El estudio consta de tres ramas de tratamiento: a) Everolimus 10 mg al día b) Everolimus (5 mg al día) en combinación con el inhibidor tirosina quinasa de VEGFR1-3 Lenvatinib (18 mg al día) ; c) Lenvatinib (24 mg al día). Se trata de un ensayo con un tamaño muestral discreto, con unos 50 pacientes por rama cuyo objetivo primario es la SLP. Entre Marzo 2012 y June 2013 se randomizaron 153 pacientes en una proporción 1:1:1 a cada una de las tres ramas. La combinación de lenvatinib con everolimus prolongo de forma significativa la SLP cuando se comparo con solo everolimus (14.6 meses IC95%:5.9–20.1] vs 5.5 meses [3.5–7.1]; HR 0.40, 95% CI 0.24–

0.68;p=0.0005), pero no cuando se comparo con lenvatinib en monoterapia (7.4 meses [IC95%: 5.6–10.2]; HR 0.66, IC95%: 0.30–1.10; p=0.12). La comparación de Lenvatinib como agente único frente a everolimus en monoterapia resulto positiva para el primero en términos de SLP. (HR 0.61, IC95%: 0.38–0.98; p=0.048). La toxicidad grado 3-4 fue menor en la rama de everolimus (50%), que en las de Lenvatinib tanto en monoterapia (79%) o en combinación (71%). El efecto adverso severo mas común en el grupo de la combinación fue la diarrea, siendo la proteinuria en el brazo de agente único lenvatinib y la anemia para aquellos tratados solo con everolimus. Hubo dos muertes toxicas relacionadas con el fármaco de estudio, uno en la rama de lenvatinib y otro en la rama de la combinación. Estos datos han dado lugar a la aprobación de la combinación de lenvatinib y everolimus por la FDA el día 13 de mayo de 2016.

Como consencuencia de todos estos datos, cabozantinib se presenta como un fármaco que permite un beneficio en términos de respuestas objetivas, supervivencia libre de progresión y de mejora de la supervivencia global en un contexto donde los fármacos previamente disponibles (Everolimus y Axitinib) proporcionaban una mejoría en la SLP (de inferior magnitud) así como unas tasas de respuesta netamente inferiores (considerando las limitaciones de las comparaciones indirectas); y otro fármaco como nivolumab no presenta beneficio en términos de supervivencia libre de progresión.. Adicionalmente ni everolimus ni axitinib demostraron beneficio en SG en los ensayos randomizados que dieron lugar a sus respectivas aprobaciones. Esto hace que Cabozantinib se posicione como una opción prioritaria en este contexto.

A pesar de todo, tanto nivolumab como cabozantinib se posicionan como opciones terapéuticas en el nicho de segunda/tercera línea en RCC avanzado como datos de eficacia similares.³

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Cabozantinib ha sido aprobado tanto por la EMA como por la FDA para el tratamiento del RCC avanzado tras una terapia previa

4.6.2. Categorización

Tratamiento de segunda línea o ulterior en pacientes con RCC avanzado

4.6.3. Innovación

Cabozantinib es el primer fármaco que muestra eficacia en RCC avanzado previamente tratado tanto en términos de tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Se trata del único fármaco disponible en la actualidad capaz de lograr dicho triple objetivo.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

En el momento actual no hay un biomarcador predictivo de respuesta que pueda considerarse válido en este contexto y que sea de aplicabilidad inmediata.

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

Los pacientes candidatos a tratamiento dentro de esta indicación teniendo en cuenta incidencia, prevalencia, mortalidad, porcentaje de pacientes que no superan la primera línea y aquellos que recibirán tratamiento dentro de ensayo clínico, se estiman en unos 2.000 pacientes/año en España.

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

En vista de los datos para la terapia de segunda línea en pacientes con RCC avanzado, el cabozantinib es el único tratamiento capaz de ofrecer un beneficio en la SLP, la tasa de respuesta (RR) y supervivencia global. En este contexto deben integrarse datos como tolerabilidad, perfil de toxicidad, terapias previas y/o contraindicaciones para recibir alguno de estos dos fármacos a la hora de establecer una preferencia entre ambas opciones. Es probable que la selección de la mejor terapia de segunda línea para los

pacientes se base en el estado general; ya que el perfil de tolerabilidad de cabozantinib exige un mejor performance status,.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

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

En relación al perfil de seguridad, cabozantinib, como inhibidor multiquinasa, provoca un perfil de toxicidad que debe conocerse para evitar reducciones de dosis innecesarias o discontinuaciones de tratamiento. Los efectos adversos más comunes incluyendo todos los grados asociados a cabozantinib incluyeron hipertensión, diarrea, astenia y náusea. En su estudio pivotal, hasta un 68% de los pacientes en la rama de cabozantinib presentaron toxicidades grados 3-4 frente a un 58% en el brazo de everolimus, habiendo precisado reducciones de dosis en hasta un 60% de los pacientes frente a un 25% en el brazo de everolimus, siendo sin embargo similar la tasa de discontinuación de tratamiento por efectos adversos en ambos grupos (9 vs 10%).

El estudio fase I en pacientes con cáncer renal avanzado mostró el siguiente perfil de toxicidad

Adverse event ^a	All grades, <i>n</i> (%)	Grade ≥ 3 , <i>n</i> (%)
Fatigue ^b	20 (80)	5 (20)
Diarrhea ^b	16 (64)	3 (12)
Hypophosphatemia ^c	15 (60)	10 (40)
Hypothyroidism	12 (48)	0
Nausea	11 (44)	0
Lipase increased	10 (40)	3 (12)
Hypomagnesemia	10 (40) ^c	0
Proteinuria	9 (36)	2 (8)
Appetite decreased	9 (36)	1 (4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia ^{b,d}	9 (36)	1 (4)
Vomiting	9 (36)	1 (4)
Hyponatremia	8 (32) ^e	5 (20)
Dyspnea	8 (32)	0
Adverse event of interest		
Hypertension	8 (32)	1 (4)

Tabla 4. Frecuencia de toxicidades en el estudio fase I de cabozantinib en cáncer renal avanzado.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

El perfil de toxicidad de cabozantinib fue similar al de experiencias anteriores utilizando otros TKI frente al VEGFR para el tratamiento de RCC avanzado. La seguridad de cabozantinib en pacientes con CCR se basa en el estudio pivotal, donde la mediana de exposición a cabozantinib comparado con everolimus fue de 32,14 (1,1-89,3) y 18,93 (0,9-82,1) semanas respectivamente. La frecuencia global de reacciones adversas para cabozantinib y everolimus fue del 97% y 91% respectivamente; y las reacciones adversas más frecuentes con cabozantinib fueron: diarrea (69%), fatiga (50%), náuseas (44%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (PPE) (41%), disminución del apetito (39%), hipertensión (33%), disminución de peso (24%), vómitos (23%), disgeusia (22%) y estomatitis (20%). Hubo un 59% de pacientes en el brazo de cabozantinib que presentaron reacciones adversas grado 3 ó 4 comparado con un 41% en el brazo de everolimus. Las reacciones adversas más frecuentes de grado $\geq$

3 en el brazo de cabozantinib fueron: hipertensión (14%), diarrea (11%), PPE (8,2%), fatiga (7,9%), hipomagnesemia (3,3%), náuseas (2,7%), disminución del apetito (2,4%), astenia (2,4%), anemia (2,1%) y prurito (2,1%).

La incidencia global de efectos adversos graves (EAG) relacionados con el tratamiento fue similar en ambos brazos de tratamiento (15% cabozantinib y 13% everolimus), siendo los más frecuentes en el brazo de cabozantinib: diarrea (1,8%), embolia pulmonar (1,5%), fatiga (1,2%) e hipomagnesemia (1,2%). Los eventos de grado 5 que se consideran relacionados con el tratamiento se produjeron en un sólo paciente del grupo de cabozantinib (muerte no especificada) y 2 en el grupo de everolimus (una por infección por *Aspergillus* y otra por una neumonía aspirativa).

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

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

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

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

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

Test	CABOMETYX (n=331)		Everolimus (n=322)	
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
Chemistry				
AST increased	74	3	40	<1
ALT increased	68	3	32	<1
Creatinine increased	58	<1	71	0
Triglycerides increased	53	4	73	13
Hypophosphatemia	48	8	36	5
Hyperglycemia	37	2	59	8
Hypoalbuminemia	36	2	28	<1
ALP increased	35	2	29	1
Hypomagnesemia	31	7	4	<1
Hyponatremia	30	8	26	6
GGT increased	27	5	43	9
Hematology				
White blood cells decreased	35	<1	31	<1
Absolute neutrophil count decreased	31	2	17	<1
Hemoglobin decreased	31	4	71	17
Lymphocytes decreased	25	7	39	12
Platelets decreased	25	<1	27	<1
ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transferase. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0				

Tabla 5. Principales toxicidades hematológicas que ocurren en más del 25% de los pacientes tratados en el estudio METEOR.

	Cabozantinib (N=331)			Everolimus (N=322)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	70 (21%)	210 (63%)	25 (8%)	103 (32%)	167 (52%)	26 (8%)
Diarrhoea	206 (62%)	43 (13%)	0	85 (26%)	7 (2%)	0
Fatigue	159 (48%)	36 (11%)	0	130 (40%)	24 (7%)	0
Nausea	158 (48%)	15 (5%)	0	92 (29%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	146 (44%)	10 (3%)	0	111 (35%)	3 (1%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	115 (35%)	27 (8%)	0	16 (5%)	3 (1%)	0
Vomiting	106 (32%)	7 (2%)	0	44 (14%)	3 (1%)	0
Weight decreased	105 (32%)	9 (3%)	0	42 (13%)	0	0
Constipation	89 (27%)	1 (<1%)	0	64 (20%)	1 (<1%)	0
Dysgeusia	80 (24%)	0	0	30 (9%)	0	0
Hypothyroidism	76 (23%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Hypertension	73 (22%)	49 (15%)	0	14 (4%)	12 (4%)	0
Dysphonia	68 (21%)	2 (1%)	0	16 (5%)	0	0
Cough	67 (20%)	1 (<1%)	0	107 (33%)	3 (1%)	0
Stomatitis	65 (20%)	8 (2%)	0	71 (22%)	7 (2%)	0
Mucosal inflammation	60 (18%)	5 (2%)	0	64 (20%)	10 (3%)	1 (<1%)
Dyspnoea	56 (17%)	10 (3%)	0	82 (26%)	11 (3%)	3 (1%)
Aspartate aminotransferase increased	55 (17%)	5 (2%)	0	19 (6%)	1 (<1%)	0
Back pain	54 (16%)	8 (2%)	0	41 (13%)	7 (2%)	0
Rash	52 (16%)	2 (1%)	0	92 (29%)	2 (1%)	0
Asthenia	49 (15%)	15 (5%)	0	46 (14%)	8 (2%)	0
Abdominal pain	48 (15%)	12 (4%)	0	27 (8%)	5 (2%)	0
Alanine aminotransferase increased	47 (14%)	7 (2%)	1 (<1%)	20 (6%)	1 (<1%)	0
Pain in extremity	46 (14%)	5 (2%)	0	31 (10%)	1 (<1%)	0
Muscle spasms	45 (14%)	0	0	17 (5%)	0	0
Arthralgia	43 (13%)	1 (<1%)	0	46 (14%)	4 (1%)	0
Headache	43 (13%)	1 (<1%)	0	42 (13%)	1 (<1%)	0
Anaemia	42 (13%)	19 (6%)	0	73 (23%)	53 (17%)	0
Dizziness	41 (12%)	1 (<1%)	0	21 (7%)	0	0
Dyspepsia	40 (12%)	1 (<1%)	0	15 (5%)	0	0
Oedema peripheral	39 (12%)	0	0	70 (22%)	6 (2%)	0
Hypomagnesaemia	38 (12%)	6 (2%)	10 (3%)	5 (2%)	0	0
Dry skin	37 (11%)	0	0	35 (11%)	0	0
Proteinuria	37 (11%)	8 (2%)	0	28 (9%)	2 (1%)	0
Flatulence	33 (10%)	0	0	7 (2%)	0	0
Insomnia	32 (10%)	0	0	33 (10%)	1 (<1%)	0
Pyrexia	31 (9%)	3 (1%)	0	57 (18%)	2 (1%)	0
Pruritus	27 (8%)	0	0	48 (15%)	1 (<1%)	0
Blood creatinine increased	17 (5%)	1 (<1%)	0	39 (12%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	17 (5%)	4 (1%)	0	31 (10%)	7 (2%)	3 (1%)
Hyperglycaemia	15 (5%)	2 (1%)	1 (<1%)	46 (14%)	16 (5%)	0
Epistaxis	14 (4%)	0	0	46 (14%)	0	0

Tabla 5. Frecuencia de toxicidades en el estudio METEOR.

4.7.3. Poblaciones especiales

Cabozantinib en mujeres embarazadas:

Cabozantinib pertenece a la categoría D respecto a fármacos en el embarazo. Basado en su mecanismo de acción, cabozantinib 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.

Cabozantinib en pacientes ancianos:

En el estudio fase III, el 41% de los pacientes tratados con cabozantinib tenían una edad igual o superior a los 65 años, y un 8% eran pacientes con 75 años o más. No se evidenciaron diferencias en términos de eficacia y de seguridad de manera distinta a los pacientes más jóvenes.

Cabozantinib en hombres y mujeres con potencial reproductor:

Se recomienda el empleo de medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con cabozantinib y hasta 4 meses tras la finalización del mismo. No existen datos sobre el efecto de cabozantinib en la fertilidad humana.

Cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de cabozantinib en pacientes con disfunción hepática muestra un incremento en la exposición al fármaco cuando dicha afectación es leve o moderada. Se recomienda reducir la dosis de cabozantinib en pacientes con disfunción hepática clase Child-Pugh A ó B.. De manera general, no se recomienda el empleo de cabozantinib en pacientes insuficiencia hepática severa ya que ni la actividad ni la seguridad se ha establecido.

Cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal:

No se recomiendan ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada o leve. No se dispone de experiencia en el manejo de cabozantinib en pacientes con insuficiencia renal severa.

5. CONCLUSIONES

Actualmente, el uso de cabozantinib en la segunda línea de tratamiento del cáncer renal avanzado está bien establecido desde su aprobación por la FDA y posteriormente por agencias reguladoras europeas.. En vista de los resultados proporcionados por otras opciones disponibles (destacando la opción de

nivolumab por impacto en supervivencia global) en el contexto de las terapias sucesivas en esta patología, cabozantinib es el único capaz de ofrecer un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y supervivencia global. En este sentido, deben integrarse datos como tolerabilidad, perfil de toxicidad, terapias previas y/o contraindicaciones para recibir alguno de estos fármacos a la hora de establecer una preferencia entre ambas opciones. Es probable que la selección de la mejor terapia de segunda línea para los pacientes se base en el estado general; ya que el perfil de tolerabilidad de cabozantinib exige un mejor performance status,. Por otro lado, debido a que el cabozantinib es una opción oral, puede ser preferible al nivolumab intravenoso cada 2 semanas para pacientes de áreas rurales o aquellos que prefieren menos visitas al centro hospitalario. Nivolumab también está contraindicado en pacientes con enfermedades autoinmunes, ya que estos pueden ser reactivados. Axitinib sigue siendo una opción como un tratamiento activo, pero no demostró un beneficio en supervivencia global, posiblemente debido al tratamiento posterior al ensayo. Mientras esperamos los resultados de más ensayos clínicos y análisis de subpoblaciones, cabozantinib se posiciona como una alternativa válida en el contexto de la segunda línea del cáncer renal avanzado.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de cabozantinib para el tratamiento del carcinoma renal avanzado tras progresión a terapia previa antiangiogénica.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Anglada F, Campos P, Prieto R, et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. Actas Urológicas Españolas 2009; 33:459-67
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66:7-30.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18:581-92.

- Las cifras del cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica. Depósito legal: M-2399-2016
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281:1628-31.
- Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. Adv Urol; 2008: art ID 782381.
- Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, et al. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. Eur J Cancer Prev. 2002; 11:171-8.
- Karras S, Pontikides N, Krassas GE. Pharmacokinetic evaluation of cabozantinib for the treatment of thyroid cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9:507-15
- Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, et al. HGF/c-MET acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. Cancer Res 2010; 70: 10090-100.
- Zhou L, Liu X, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene 2016; 35: 2687–97.
- 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.
- Choueiri T, Pal S, McDermott D, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Ann Oncol 2014; 25: 1603–8.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1814–23.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 917–927)
- Escudier B, Motzer R, Powles T, et al. Subgroup analyses of meteor, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 2016; 34(Suppl. 2S; abstr 499).

- McKay R, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014; 65:577–84.
- Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. *PLoS ONE* 11(6): e0155389.
- Escudier B, Costa C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27 (suppl5): v58-v68.
- Powles T, Staehler M, Ljungberg B, et al. Updated EAU Guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy. *Eur Urol* 2016; 69: 4-6
- Singh H, Brave M, Beaver JA, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Cabozantinib for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016; Oct 28 (epb ahead of print).

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en Advisory Board de Lilly, Roche, Janssen, Astellas, Pierre Fabre, Novartis , Bristol-Myers-Squibb y Pfizer. He recibido Becas de Investigación de Astellas y Pfizer.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS