

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 19/2020. V1

Fecha de publicación: 20 de octubre de 2020<sup>1</sup>

Corrección de 3 de noviembre de 2020 (ver al final)

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

Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y es más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana. La mayoría de los casos se diagnostican a partir de los 50 años de edad, pero se puede presentar a cualquier edad (5). La incidencia aumenta con la edad. Las tasas de CCR más elevadas se han observado en el Este de Asia, América del Norte, Europa y las más bajas en África (5). En España 6.878 nuevos casos fueron diagnosticados en 2017 (4).

El CCR se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5% de los casos). Aunque la etiología no está claramente dilucidada, se consideran factores de riesgo establecidos el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica (30% de estos pacientes desarrollarán un cáncer renal), la ingesta prolongada de analgésicos, exposición a determinados agentes tóxicos (como cadmio, asbestos y derivados del petróleo), anemia falciforme y litiasis renal entre otros (4, 6).

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

La mayor parte de los pacientes se diagnostican en fase localizada de la enfermedad. Sin embargo, aproximadamente un 25% se diagnosticarán de novo en fase avanzada, debido a la aparición tardía de síntomas y a la poca especificidad de los mismos. No existen marcadores que ayuden en la detección precoz de este tumor y su diagnóstico se basa, exclusivamente, en pruebas radiológicas (de hecho, un 50% de los nuevos diagnósticos se realizan de forma incidental) (7).

Aproximadamente en un 30% de los pacientes se presentará como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. Hasta el 30% de los pacientes recaen después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad inicialmente localizada (8).

La mediana de supervivencia general para los pacientes con CCR avanzado varía de aproximadamente 8 meses a 4 años. En el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con enfermedad localizada es aproximadamente 85% en comparación con el 10% en aquellos con enfermedad metastásica (4).

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

Los pacientes con CCR avanzado se clasifican en tres grupos de riesgo pronóstico [buen pronóstico o de riesgo bajo; pronóstico intermedio o de riesgo intermedio; mal pronóstico o de riesgo alto] en función de la presencia o no de factores clínicos y de laboratorios validados por el modelo pronóstico desarrollado por el International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) (9).

Actualmente, el tratamiento establecido para el cáncer renal avanzado incluye nefrectomía citoreductiva en casos seleccionados, resección de metástasis (en enfermedad oligometastásica) y/o terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en la administración de terapia antiangiogénica o inmunoterapia. La quimioterapia se usa ocasionalmente, en ciertos tipos de tumores. El CCR avanzado es altamente resistente a la quimioterapia convencional, la radioterapia y la terapia hormonal (10). A pesar de los avances terapéuticos en el CCR, las tasas de respuesta se mantienen bajas (11) y los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos ponen de manifiesto que los acontecimientos adversos son comunes en este tipo de tratamientos (12). La aparición de toxicidad podría limitar la eficacia de los tratamientos, obteniéndose peores resultados en salud (13).

La angiogénesis mediada por el factor de transcripción HIF-alfa (factor inducible por hipoxia) provoca una hiperexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que estimulan la neoangiogénesis, lo que se ha identificado como un proceso crítico en el CCR y los elementos implicados en la misma como dianas terapéuticas válidas (6). Así, las opciones terapéuticas actuales en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo son anticuerpos monoclonales frente al VEGF (bevacizumab en combinación con INF- $\alpha$ ), inhibidores tirosina quinasa de los receptores de VEGF [VEGFR] (sunitinib, pazopanib, sorafenib, tivozanib y cabozantinib, y también axitinib en combinación aunque no se encuentra autorizado en la UE), inhibidores de mTOR (temsirolimus en pacientes con CCR con enfermedad de riesgo alto) (14) y la combinación de nivolumab (anti-PD-1, receptor de muerte programada 1) con ipilimumab (anti-CTLA-4, Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4).

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (15).

## CABOZANTINIB (CABOMETYX®)

Cabometyx® (cabozantinib) está autorizado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto y después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

El presente informe de posicionamiento terapéutico refleja la indicación de cabozantinib en primera línea de tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado. Para la segunda línea de tratamiento ya hay un informe de posicionamiento publicado (IPT, 14/2017. V1).

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de julio de 2019.

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

La dosis recomendada de cabozantinib en el tratamiento de CCR es de 60 mg una vez al día por vía oral. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de experimentar beneficio clínico o si aparece toxicidad inaceptable. Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. No se recomienda administrar con alimentos.

### Farmacología

Cabozantinib es una pequeña molécula que inhibe varios receptores tirosina-quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica y la progresión metastásica del cáncer. Cabozantinib ha sido identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina-quinazas, 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 (16).

### Eficacia (16-19)

La eficacia de cabozantinib en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo se basa en un ensayo clínico fase II (estudio A031203, CABOSUN) (17-19), aleatorizado, abierto y multicéntrico, controlado frente a sunitinib.

En el ensayo CABOSUN se incluyeron pacientes adultos  $\geq$  18 años, con CCR localmente avanzado o metastásico con un componente de células claras, no tratados previamente, con enfermedad de riesgo intermedio o alto según las categorías de grupos de riesgo definidas por el Consorcio Internacional de base de datos de CCR metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés), con un estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Para la enfermedad de riesgo intermedio, se cumplían uno o dos de los siguientes factores de riesgo, mientras que para el riesgo alto, se cumplían tres o más factores: tiempo desde el diagnóstico del CCR hasta el tratamiento sistémico  $<1$  año, hemoglobina  $<LIN$  (límite inferior de normalidad), calcio corregido  $>LSN$  (límite superior de normalidad), con una puntuación del Karnofsky Performance Status (KPS)  $< 80\%$ , recuento de neutrófilos  $>LSN$  y recuento de plaquetas  $>LSN$ . Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales (salvo si habían sido tratadas con radioterapia o cirugía y se mantenían estables en los tres meses previos a la aleatorización).

Los pacientes se estratificaron según grupo de riesgo del IMDC (1-2= riesgo intermedio; 3-6= riesgo alto o de mal pronóstico) y por la presencia de metástasis óseas (sí/no).

En total 157 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir tratamiento con cabozantinib 60 mg al día (n=79) por vía oral o sunitinib 50 mg al día (N=78) por vía oral, en una pauta de 4 semanas de tratamiento, seguido de dos semanas de descanso por ciclo de tratamiento de 6 semanas (pauta 4/2), hasta progresión, toxicidad o retirada del consentimiento. Se permitió la reducción de dosis de ambos brazos de tratamiento, según toxicidad, si bien, no se permitieron reducciones de dosis por debajo 20 mg de cabozantinib y 25 mg de sunitinib, si se requerían reducciones adicionales de la dosis, se debía suspender el tratamiento del estudio. Las dosis no se podían volver a escalar una vez reducidas. Si se interrumpía la administración de sunitinib o cabozantinib durante más de 6 semanas, los pacientes debían suspender el tratamiento asignado.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Tanto la

SLP como la TRO fueron evaluadas por un comité de revisión independiente (CRI) de acuerdo a criterios RECIST 1.1 y para la SLP se llevó a cabo una revisión post-hoc por un comité independiente de forma ciega. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 12 semanas.

Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los brazos de tratamiento. La mayoría de los pacientes eran varones (78%) con una mediana de edad de 62 años. La distribución de los pacientes por grupos de riesgo del IMDC fue 81% de riesgo intermedio (1-2 factores de riesgo) y 19% de riesgo alto ( $\geq 3$  factores de riesgo). La mayoría de los pacientes (87%) tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Aproximadamente el 75% de los pacientes se había sometido a nefrectomía antes del inicio del tratamiento y un 21% a radioterapia previa, un 40% de los pacientes tenían estado MET positivo (41% cabozantinib vs. 38% sunitinib) y 44% MET negativo (49% cabozantinib vs. 38% sunitinib). El 36% de los pacientes presentaban metástasis óseas (16). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización fue de 2,9 meses en el brazo de cabozantinib y de 3,2 meses en el de sunitinib, siendo para el 77% y 73% de los pacientes en el brazo de cabozantinib y sunitinib respectivamente menor de un año el tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización.

A fecha de corte 15-Sept-2016, la mediana de seguimiento fue de 21,4 meses. En total, se produjeron 37 muertes en el brazo de cabozantinib y 41 en el brazo de sunitinib. Cuarenta pacientes en el brazo de cabozantinib (51%) y 29 pacientes en el brazo de sunitinib (37%) continuaban en seguimiento.

En la evaluación realizada por el investigador, la mediana de duración de tratamiento fue de 6,5 meses (rango 0,2 - 28,7) en el brazo de cabozantinib y 3,1 meses (rango 0,2 - 25,5) en el brazo de sunitinib. Cabozantinib se mostró superior en términos de SLP, con un HR 0,66 (IC95% 0,46 a 0,95), y una diferencia de medianas de 2,6 meses (8,2 vs. 5,6 meses).

Los resultados en SLP determinados por el comité mostraron también una mejora estadísticamente significativa, con un HR 0,48 (IC95% 0,31 a 0,74), con una mediana de duración de 8,6 meses en el brazo de cabozantinib (IC95% : 6,2-14,0) y de 5,3 meses en el de sunitinib (IC95% : 3,0-8,2).

También fue estadísticamente significativa y a favor de cabozantinib, la SLP evaluada de forma retrospectiva por un comité radiológico independiente ciego (CRIC) (Tabla 1 y Figura 1). Los resultados de la SLP por el investigador y por el CRI fueron consistentes. Además se observó beneficio en la SLP en la mayoría de los subgrupos evaluados.

En cuanto a la SG (variable secundaria), no alcanzó la significación estadística. La mediana de SG con cabozantinib fue de 30,3 meses (IC 95%, 14,6 a 35,0 meses) y de 21,8 meses (IC 95%, 16,3 - 27,0 meses) con sunitinib (HR 0,80; IC 95%, 0,50 - 1,26) a fecha de corte 15-Sept 2016 (Figura 2). Los resultados basados en la fecha de corte 13-Enero-2017, fueron similares (HR 0,74; IC95%: 0,47-1,14; p=0,1700) tras una mediana de seguimiento de 28,9 meses y 71 pacientes (90%) en el brazo de cabozantinib y 76 pacientes (97%) en el brazo de sunitinib habían suspendido el tratamiento del estudio. En la actualización de 01-Jul-2017, la SG con cabozantinib fue de 26,6 meses (IC95%: 14,6 - NA) y 21 meses con sunitinib (IC95%: 16,3 - 27,4) [HR 0,80; IC 95%, 0,53 - 1,21], p=0,2885]. Ninguno de los análisis de SG mostró una mejora estadísticamente significativa.

La TRO según el CRI fue del 20% (IC95%: 12,0-20,8) en el grupo de cabozantinib y del 9% (IC95%: 3,7-17,6) en el grupo de sunitinib (p=0,0406). No se observaron respuestas completas en ninguno de los dos grupos. La mediana de duración de la respuesta por la evaluación del CRI no se había alcanzado en el brazo de cabozantinib (IC95%: 8,5 meses-NA) y fue de 11 meses (IC95%: 6,0-NA) en el brazo de

sunitinib [HR 0,21 (0,05-0,90)]. La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva por CRI fue de 4,91 meses (rango: 2,6-10,9 meses) con cabozantinib y de 5,78 meses (rango: 2,6-22,3 meses) con sunitinib.

La mediana de la duración de la respuesta según el CRI utilizando las reglas de censura recomendadas por la FDA no se alcanzó (IC 95%: 8,5 meses, NE) en el brazo de cabozantinib y fue de 8,1 meses (IC 95%: 6,0, NE) en el brazo del sunitinib, HR 0,21 (0,05-0,90) a favor de cabozantinib. La mediana de la duración de la respuesta evaluada por el investigador utilizando las reglas de censura recomendadas por la FDA fue de 17,4 (IC95%: 11,7, NE) meses en el brazo de cabozantinib y 11,0 (IC95%: 7,6, NE) meses en el brazo de sunitinib, HR 0,39 (0,12-1,26; sin alcanzar significación estadística).

**Tabla 1: Resultados de eficacia en pacientes con CCR sin tratamiento previo (población ITT, CABOSUN). Fecha de corte 13-Ene-2017**

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) según CRI<sup>a</sup></b>		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (IC del 95%); estratificada <sup>b,c</sup>	0,48 (0,32, 0,73)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado <sup>b</sup>	p=0,0005	
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) según investigador</b>		
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (IC95%); estratificada <sup>b,c</sup>	0,56 (0,37, 0,83)	
Valor p de orden logarítmico de dos colas: estratificado <sup>b</sup>	p=0,0042	
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (IC del 95%); estratificada <sup>b,c</sup>	0,74 (0,47, 1,14)	
<b>Tasa de respuesta objetiva n (%) según CRI</b>		
Respuestas completas	0	0
Respuestas parciales	16 (20)	7 (9)
TRO (sólo respuestas parciales)	16 (20)	7 (9)
Enfermedad estable	43 (54)	30 (38)
Enfermedad progresiva	14 (18)	23 (29)
<b>Tasa de respuesta objetiva n (%) según investigador</b>		
Respuestas completas	1 (1)	0
Respuestas parciales	25 (32)	9 (12)
TRO (sólo respuestas parciales)	26 (33)	9 (12)
Enfermedad estable	34 (43)	29 (37)
Enfermedad progresiva	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> en conformidad con la censura en la UE

Hubo 5 pacientes en el brazo de cabozantinib que tuvieron eventos después de ser censurados por haber perdido dos o más visitas, y ninguno en el brazo de sunitinib. En consecuencia, la inclusión de estos pacientes que han tenido eventos debilita los resultados: HR 0,57; IC del 95%: 0,37-0,86; p = 0,0072, en comparación con HR 0,48; IC del 95%: 0,31-0,74; p = 0,0008. Sin embargo, aún se observa una significación estadística y los resultados se consideran clínicamente relevantes.

<sup>b</sup> Los factores de estratificación según IxRS comprenden las categorías de riesgo del IMDC (riesgo intermedio, riesgo alto) y metástasis óseas (sí, no)

<sup>c</sup> Estimado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado a los factores de estratificación por IxRS. Hazard ratio < 1 indica supervivencia libre de progresión en favor de cabozantinib.

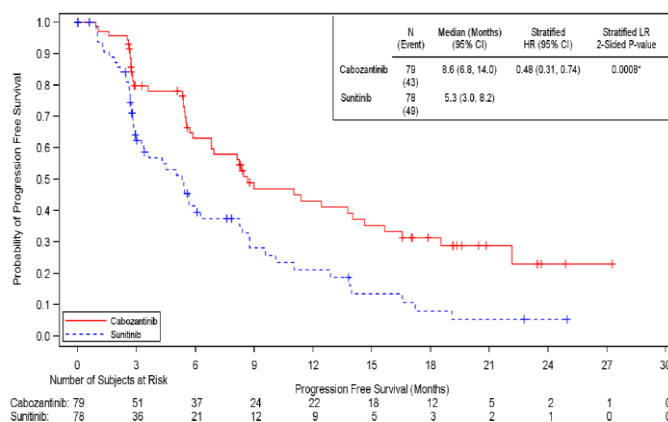
TRO: Los datos son% o n (%), a fecha de corte 15-Sept-2016. Todas las respuestas fueron respuestas parciales.

NE: No evaluable o información faltante

En relación al tratamiento antineoplásico posterior, la mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento sistémico fue de 196 días (56 - 877) en el brazo de cabozantinib y de 147 días (4 - 725) en el de sunitinib. Después de la progresión, a una proporción similar de pacientes en cada brazo se le administró un tratamiento sistémico para el CCR no incluido en el protocolo (57% cabozantinib y 58%

sunitinib). También fue similar la proporción de pacientes a los que se les administró VEGFR-TKI (46% cabozantinib y 45% sunitinib), y agentes anti-PD-1/PD-L1 (13% cabozantinib y 15% sunitinib). Sin embargo, a los pacientes del brazo de sunitinib se les administró everolimus en mayor proporción que a los pacientes del brazo de cabozantinib (19% vs. 8%), y hubo una mayor proporción de pacientes en el brazo de cabozantinib a los que se les administró posteriormente temsirolimus respecto a los pacientes del brazo de sunitinib (9% vs. 4%). No se permitió el cruce de pacientes entre los brazos de cabozantinib y sunitinib, sin embargo, 5 pacientes (6%) en el brazo de sunitinib recibieron cabozantinib después de la progresión.

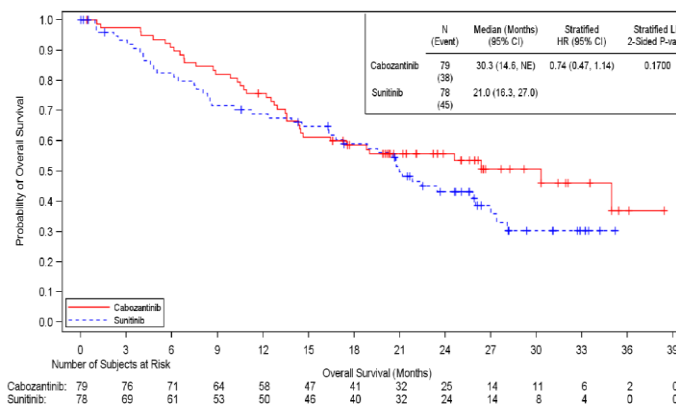
**Figura 1: Curva de Kaplan Meier para la supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI en la población ITT a fecha de corte 15-Sept-2016 (15)**



CI: intervalo de confianza; HR, hazard ratio; IxRS, interactive voice/web response system; LR: logrank.

\* Indicates 2-sided p-value < 0.05. + indicates a censored observation

**Figura 2: Curva de Kaplan Meier para la supervivencia global a fecha de corte 13-Ene-2017 (17)**



Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; HR=hazard ratio; IxRS, interactive voice/web response system; LR, logrank.

\* Indicates 2-sided p-value < 0.05. + indicates a censored observation

### Análisis de subgrupos

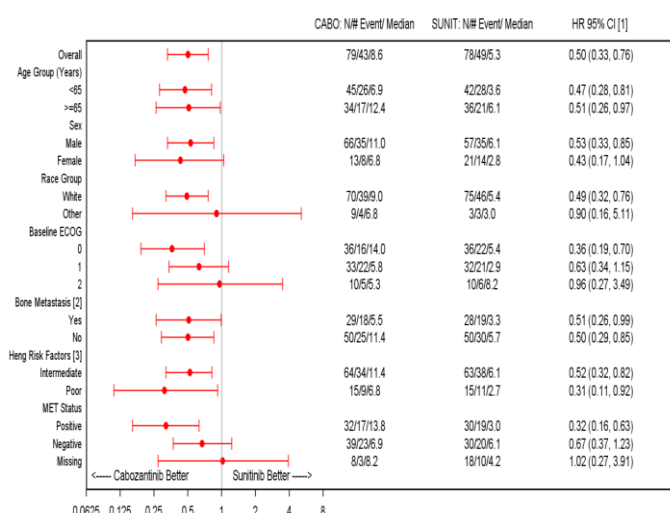
Se realizaron los siguientes análisis de subgrupos: edad (<65 años, ≥ 65 años), sexo, raza (blanca vs. otros), estado funcional ECOG (0, 1, 2), metástasis óseas (sí vs. no), criterios de Heng (grupo de riesgo intermedio [1-2], riesgo alto o de mal pronóstico [3-6]) y estado cMET (positivo, negativo, desconocido). El análisis de subgrupos mostró consistencia para los diferentes subgrupos analizados para la SLP (Figura 3). La reducida potencia estadística del estudio no permite



observar interacciones significativas en ninguno de los subgrupos estudiados.

La información de estado MET se determinó a partir de un subestudio (A031203-ST1), en el que la participación fue opcional. En la Tabla 2 se muestran los resultados del análisis de estado MET de los pacientes que participaron en el estudio A031203-ST1. Los pacientes con estado MET tanto positivo como negativo mostraron un efecto favorable con cabozantinib comparado con sunitinib, con mayor actividad en pacientes con estado MET positivo comparado con los pacientes con estado MET negativo (HR 0,32; IC 95%: 0,16 - 0,63 vs. HR 0,67; IC 95%: 0,37, 1,23), respectivamente, pero el estudio carece de potencia estadística para poner de manifiesto la diferencia.

**Figura 3: Forest Plot del análisis de subgrupos para la SLP por el CRI (recomendaciones de reglas de censura de la FDA. Población ITT)**



**Tabla 2. Análisis del subgrupo “expresión de MET”: Supervivencia libre de progresión y Tasa de respuesta objetiva por CIR**

Subgrupo	SLP por CIR			TRO por CIR			TRO por CIR	
	Cabozantinib N=79			Sunitinib N=78			Cabo N=79	Sunit N=78
Estado expresión MET	N	Eventos (%)	Media	N	Eventos (%)	Media	RE (%)	RE (%)
Positivo	32	17 (53%)	13,8	30	19 (63%)	3,0	11 (34%)	3 (10%)
	HR [a] (IC95%): 0,32 (0,16-0,63)						OR [b] (95%) 4,71 (1,16-19,08)	
Negativo	39	23 (59%)	6,9	30	20 (67%)	6,1	5 (13%)	3 (10%)
	HR [a] (IC95%): 0,67 (0,37-1,23)						OR [b] (95%) 1,32 (0,29-6,04)	
Desconocido [c]	8	3 (38%)	8,2	18	10 (56%)	4,2	0	1 (6%)
	HR [a] (IC95%): 1,02 (0,27 - 3,91)						OR [b] (95%) 0,69 (0,03-18,68)	

Cabo= cabozantinib; Sunit: sunitinib; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR=hazard ratio; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IRC=Independent Radiology Committee; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; OR=odds ratio; ORR=objective response rate; PFS=progression-free survival. RE=respuesta

Factores de riesgo IMDC = 0 (favorable), 1-2 (intermedio), 3-6 (poor).

[a] HR y el IC95% CI estimados utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Hazard ratio < 1 indica supervivencia libre de progresión en favor de cabozantinib.

[b] OR > 1 indica supervivencia en favor de cabozantinib.

[c] Información del estado MET de los pacientes que participaron en el subestudio A031203-ST opcional.

### Seguridad (16, 17)

La seguridad de cabozantinib en pacientes con CCR avanzado sin tratamiento previo se basa principalmente en los resultados del estudio A031203 que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (150 sujetos); 78 en el brazo de cabozantinib y 72 en el brazo de sunitinib a fecha de corte de 15-Sept-2016. Seis pacientes asignados al brazo de sunitinib y un paciente del brazo de cabozantinib no recibieron tratamiento de estudio. La mediana de exposición a cabozantinib comparado con sunitinib fue de 6,5 (0,2-28,7) y 3,1 (0,2-25,5) meses respectivamente, 10 pacientes continuaban en tratamiento con cabozantinib en el momento del corte de datos, frente a 2 pacientes con sunitinib.

Un 46% de los pacientes en tratamiento con cabozantinib requirieron una reducción de dosis frente al 35% de los sujetos con sunitinib. Por otro lado, se registraron interrupciones temporales del tratamiento en un 73% de los sujetos en el brazo de cabozantinib y en un 71% de los tratados con sunitinib. La información de modificaciones de dosis en el estudio A031203 es limitada. La frecuencia global de eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento para cabozantinib y sunitinib fue del 95% y un 97% respectivamente, siendo los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes (> 10% de diferencia) con cabozantinib vs. sunitinib: diarrea (72% vs. 49%), hipertensión (56% vs. 38%), síndrome de eritrodismesia palmo-plantar (PPE) (42% vs. 32%), disminución del apetito (45% vs. 31%), disgeusia (41% vs. 29%), disminución del peso (31% vs. 17%), hipotiroidismo (22% vs. 5,6%), disfonía (21% vs. 1,4%), hipomagnesemia (21% vs. 11%), piel seca (19% vs. 8,3%), alopecia (17% vs. 2,8%), dermatitis acneiforme (15% vs. 2,8%). Los EA relacionados con el tratamiento que fueron más frecuentes (> 10% de diferencia) en el brazo de sunitinib que en el brazo de cabozantinib, se relacionaron con los recuentos sanguíneos, es decir, disminución de plaquetas (58% vs. 37%), neutrófilos (35% vs. 15%), leucocitos (35% vs. 12%) y anemia (44% vs. 29%), también hubo más hiponatremia (18% vs. 7,7%) y debilidad muscular (14% vs. 3,8%).

En cuanto a los EA grado 3-4, se dieron en una proporción similar en el brazo de cabozantinib y sunitinib (68% vs. 65% respectivamente), mientras que los EA grado 4 se dieron en mayor proporción en el brazo de cabozantinib que en el de sunitinib (10% vs. 6,4%, respectivamente). El 20% de los pacientes en el brazo de cabozantinib tuvieron que abandonar el tratamiento por EA de grado 3-4, frente al 21% en el brazo de sunitinib. Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 más frecuentes en el brazo de cabozantinib vs. sunitinib fueron: hipertensión (22% vs. 18%), diarrea (9% vs. 8,3%), PPE (7,7% vs. 4,2%), mientras que con sunitinib fueron fatiga (17% vs. 5,1%) y disminución en recuento de plaquetas (11% vs. 1,3%). La incidencia global de EA graves (EAG) relacionados con el tratamiento fue similar en ambos brazos de tratamiento (36% en cada brazo), siendo los más frecuentes en el brazo de cabozantinib vs. sunitinib: hipertensión (9% vs. 4,2%), EPP (5,1% vs. 1,4%) y los EAG más frecuentes con sunitinib que con cabozantinib fueron diarrea (5,6% vs. 5,1%), fatiga (5,6% vs. 0%) y embolismo (5,1% vs. 0%) principalmente.

Se informaron un total de 81 muertes en la población de seguridad a la fecha de corte de los datos de 15-Sept-2016, de las que 38 (49%) ocurrieron en el brazo de cabozantinib y 43 (60%) en el brazo de sunitinib, 4 muertes (5%) con cabozantinib vs. 8 muertes (11%) con sunitinib ocurrieron en los 30 días después de la última dosis. Los EA grado 5 ocurrieron en 4 sujetos (5,1%) en el brazo de cabozantinib y 9 sujetos (13%) en el de sunitinib. Entre los EA grado 5 que se

produjeron antes de los 30 días de la última dosis del tratamiento del estudio, seis eventos estuvieron relacionados con el tratamiento; de los que dos fueron del brazo de cabozantinib (insuficiencia renal aguda y sepsis) y cuatro del brazo de sunitinib (sepsis, angiopatía, insuficiencia respiratoria y muerte súbita). Los EA grado 5 que comenzaron después de los 30 días de la última dosis de tratamiento del estudio incluyeron un EA grado 5 de insuficiencia respiratoria en cada brazo de tratamiento, ninguno de estos EA grado 5 se consideró relacionado con el tratamiento del estudio.

Se han establecido una serie de posibles reacciones adversas que deben ser objeto de vigilancia durante el tratamiento con cabozantinib: fístulas y perforación gastrointestinal (GI), absceso intraabdominal y pélvico, hemorragia, acontecimientos tromboembólicos: tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA), complicaciones de cicatrización de heridas, hipertensión, SEPP, osteonecrosis, proteinuria, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, también conocido como PRES), diarrea y prolongación del intervalo QT. En el estudio A031203, hubo una mayor incidencia de diarrea, hipertensión, SEPP y embolia en el brazo de cabozantinib que en el brazo de sunitinib. La incidencia de diarrea grado 3 fue similar en cada brazo (cabozantinib 10%, sunitinib 11%) y no hubo diarrea de grado 4 en ninguno de los brazos de tratamiento. Hubo una mayor incidencia de hipertensión de grado 3 o 4 en el brazo de cabozantinib (28% vs 21%); sin embargo, no hubo hipertensión de grado 4 en el brazo de cabozantinib mientras que hubo uno en el brazo de sunitinib. También hubo una mayor incidencia de EA grado 3 o 4 de tromboembolismo pulmonar en el brazo de cabozantinib (9,0% frente a 0%), incluidos dos sujetos con un EA grado 4. Dos sujetos tuvieron perforaciones GI en el brazo de cabozantinib mientras que no hubo ninguno en el brazo de sunitinib.

Los EA observados con cabozantinib en el estudio A031203 están en línea con el perfil de seguridad ya conocido y no se han identificado nuevos hallazgos de seguridad en la experiencia poscomercialización, siendo la mayoría de las reacciones adversas las mismas para cabozantinib en primera y segunda línea del CCR.

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, se debe evaluar al paciente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritodisestesia palmo-plantar (SEPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos). El perfil de seguridad de cabozantinib es similar al de otros VEGFR-TKI utilizados en el tratamiento del CCR, siendo en general, manejable.

## DISCUSIÓN

Los resultados terapéuticos en CCR avanzado (CCRa) han sido históricamente pobres considerándose un tumor quimiorresistente. La introducción de nuevos fármacos dirigidos a inhibir la vía del VEGF y la vía de mTOR, y los inhibidores del receptor de muerte programada (PD-1) y CTLA4, han supuesto un cambio en el tratamiento del CCRa, hasta entonces basado en citoquinas (IL-2 e IFN- $\alpha$ ), consiguiéndose una mejora en la tasa de respuesta global (TRG) con un perfil de seguridad más favorable (20). Pero a pesar de los nuevos tratamientos de primera y segunda línea, la SG a los cinco años sigue siendo pobre y las respuestas completas y duraderas son raras (20).

En el estudio A031203 (CABOSUN) (17) de fase II aleatorizado y abierto, la SLP (variable principal del estudio) mostró un HR: 0,66 (IC95%: 0,46 - 0,95) y diferencia de medianas de 2,6 meses. La determinada por el CRI usando reglas de censura recomendadas por la FDA, también mostró una mejoría estadísticamente significativa

para los sujetos en el brazo de cabozantinib en comparación con el brazo de sunitinib: mediana de 8,6 meses con cabozantinib vs. 5,3 meses con sunitinib; con una diferencia de 3,3 meses [HR: 0,48 (IC95%: 0,31-0,74); p = 0,0008]. Esta diferencia resultó inferior a la estimada para el diseño del estudio.

En cuanto a la SG (variable secundaria), no alcanzó la significación estadística: 26,6 meses con cabozantinib (IC95%: 14,6 - NA) y 21 meses con sunitinib (IC95%: 16,3 - 27,4) [HR 0,80; IC 95%, 0,53-1,21], p=0,2885]. La evaluación por CRI (15 de septiembre de 2016) determinó la reducción de las lesiones diana en el 80% de los pacientes del brazo de cabozantinib respecto al 50% de los del brazo de sunitinib. La TRO en el grupo de cabozantinib fue del 20% (IC95%: 12,0-30,8) y del 9% (IC95%: 3,7-17,6) en el grupo de sunitinib (p=0,0406). No se observó ninguna respuesta completa al tratamiento en ninguno de los dos grupos, todas las respuestas observadas fueron parciales con una tasa de control de la enfermedad del 75% y 49% para el caso de cabozantinib y sunitinib, respectivamente (21). La mediana de duración de la respuesta por la evaluación del CRI no se había alcanzado en el brazo de cabozantinib (IC95%: 8,5 meses-NA) y fue de 11 meses (IC95%: 6,0-NA) en el brazo de sunitinib [HR 0,21 (0,05-0,90)]. La mediana de tiempo hasta la respuesta por CRI fue de 4,91 meses (rango: 2,6-10,9 meses) para cabozantinib y de 5,78 meses (rango: 2,6-22,3 meses) para sunitinib. En este estudio, los pacientes con MET positivo y MET negativo parecen beneficiarse del tratamiento con cabozantinib en comparación con sunitinib, con una SLP más favorable en los pacientes con MET positivo [HR 0,32; IC95%: 0,16-0,63], mientras que para MET negativo se obtuvo una HR de 0,67; IC95%: 0,37-1,23, si bien no ha mostrado interacción entre subgrupos. No se dispone de datos de eficacia ni seguridad de cabozantinib en pacientes con PS>2, ya que fueron excluidos del ensayo, como en los ensayos clínicos de los fármacos que actualmente están autorizados para el tratamiento de primera línea del CCR (22-24). La toxicidad de cabozantinib en primera línea es consistente con la previamente conocida. Los efectos adversos más frecuentes con cabozantinib fueron diarrea (72%), hipertensión (56%), SEPP (42%), disminución del apetito (45%), disgeusia (41%), disminución del peso (31%), hipotiroidismo (22%), disfonía (21%), hipomagnesemia (21%) (17).

La elección del comparador en el estudio CABOSUN puede considerarse adecuada. Las guías de práctica clínica, como la de la ESMO (European Society for Medical Oncology) (25) recomiendan como tratamiento de primera línea en CCR avanzado con histología predominante de células claras en pacientes con buen pronóstico inhibidores de tirosín-quinasa de VEGF (cabozantinib, sunitinib, pazopanib o tivozanib) y la combinación de bevacizumab + IFN-alfa y en pacientes de pronóstico intermedio y mal pronóstico, se recomienda el tratamiento con la combinación de nivolumab más ipilimumab. En la guía de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (8), se recomienda como tratamiento de primera línea en CCR e histología de células claras de pronóstico intermedio y mal pronóstico la combinación de nivolumab más ipilimumab y cabozantinib. En pacientes con mal pronóstico las guías consideran adicionalmente temsirolimus (inhibidor de la vía m-TOR) (8, 25). La guía de CCR de la Asociación Europea de Urología (AEU) (26) recomienda la combinación de nivolumab + ipilimumab en pacientes con riesgo intermedio y alto en CCR metastásico y como alternativas sunitinib, pazopanib o cabozantinib, mientras que para los pacientes con buen pronóstico sunitinib o pazopanib siguen siendo el tratamiento de elección. Las combinaciones de axitinib (pembrolizumab + axitinib y avelumab + axitinib), aunque se incorporan en las recomendaciones de las guías, actualmente no se encuentran autorizadas por la EMA. En el estudio CA209214, aleatorizado, abierto, de fase III, pacientes con CCRa y con un componente de células claras avanzado o metastásico y no tratados previamente fueron aleatorizados para recibir nivolumab en

combinación con ipilimumab o la monoterapia con sunitinib (27). La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes de riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de 6 factores de riesgo pronósticos de acuerdo al criterio del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés). Este ensayo incluyó pacientes con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor (28). Las co-variables primarias fueron la SG, SLP y TRO por Revisión Central Independiente Cegada (CRIC) en pacientes de riesgo intermedio/alto. En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor. Después de una mediana de seguimiento de 25,2 meses, la mediana de SG en los pacientes con riesgo intermedio/alto, no se había alcanzado en el brazo de la combinación nivolumab+ipilimumab (IC95%: 28,16-NA) y fue de 25,95 meses con sunitinib (IC95%: 22,08-NA), HR 0,63; IC95%: 0,44-0,89,  $p < 0,0001$ , estadísticamente significativa y superior con la combinación. En una actualización de datos posterior con un seguimiento mínimo de 24 meses, el HR fue 0,66 (IC 99,8%: 0,48- 0,91) con 166/425 eventos en el grupo de la combinación y 209/422 eventos en el grupo de sunitinib. A los 24 meses, la tasa de SG fue del 66,5% (IC 95%: 61,8-70,9) para nivolumab en combinación con ipilimumab y del 52,9% (IC 95%: 47,9- 57,7) para sunitinib. La mediana de SLP fue de 11,56 meses con nivolumab + ipilimumab y de 8,38 con sunitinib [HR: 0,82; IC95%: 0,64-1,05],  $p = 0,0331$ , si bien no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la TRO en pacientes fue 41,6% para la combinación vs. 26,5% para el grupo de sunitinib ( $p < 0,0001$ ) con 9,4% de respuestas completas en el brazo de la combinación nivolumab/ipilimumab comparadas con 1,2% en los pacientes que recibieron sunitinib (28). Debido al diseño del estudio, se desconoce la contribución de ipilimumab a la combinación y si nivolumab en monoterapia hubiese obtenido los mismos resultados de SG.

En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1, si bien en los pacientes que presentan PD-L1  $\geq 1\%$  el beneficio parece mayor que en los que presentan PD-L1  $< 1\%$ . La mediana de la SG para los pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en el tumor no se alcanzó con la combinación de nivolumab + ipilimumab, y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,45; IC95%: 0,26-0,71). En pacientes con una expresión de PD-L1  $< 1\%$ , la mediana de SG fue de 34,7 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab, y de 32,2 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,73; IC95%: 0,56-0,96) (27).

Otro análisis preespecificado que podría presentar diferencias al existir interacción es el relacionado con la edad. En los pacientes  $\geq 75$  años la combinación de nivolumab e ipilimumab parece mostrar un efecto menor en la SG (HR 0,97) en este subgrupo, si bien debido al pequeño tamaño de la muestra no se pueden extraer conclusiones válidas al respecto (28). Sin embargo, al añadir los pacientes entre 65 y 75 años (HR 0,86; IC95%: 0,58-1,27), los pacientes  $\geq 65$  años representan el 39% de la población incluida, aparece interacción y existe plausibilidad biológica relacionada con la inmunosenescencia, si bien carecemos de estudios similares para valorar la consistencia de los resultados. Existen dudas de que la combinación presente un beneficio adicional en SG sobre sunitinib.

El tratamiento combinado de nivolumab + ipilimumab presenta un perfil de seguridad muy distinto al de sunitinib, siendo mayor la frecuencia de reacciones adversas graves con la combinación, lo que podría ser indicativo de una posible mayor toxicidad. Los datos de calidad de vida parecen favorecer a la combinación frente a sunitinib, si bien el diseño abierto de los estudios dificulta establecer conclusiones robustas al respecto. El perfil de seguridad parece peor

que el de nivolumab en monoterapia en segunda línea del CCR, así como con la monoterapia con nivolumab en otros tipos de tumores.

Asociar ipilimumab parece contribuir sustancialmente a la toxicidad, en consonancia con los datos en melanoma, si bien en esta indicación se usa una dosis menor. El ensayo excluyó a los pacientes con metástasis cerebrales y aquellos tratados previamente con terapia dirigida o un inhibidor de punto de control. Los principales EA con la combinación nivolumab+ipilimumab fueron los EA relacionados con el sistema inmunitario. En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR ( $n = 547$ ) con un seguimiento mínimo de 17,5 meses, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron fatiga (48%), erupción (34%), prurito (28%), diarrea (27%), náuseas (20%), hipotiroidismo (16%), dolor musculoesquelético (15%), artralgia (14%), apetito disminuido (14%), pirexia (14%), vómitos (11%), hipertiroidismo (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2) (28).

En el ensayo pivotal AV-951-09-301 de tivozanib en primera línea, sorafenib fue el comparador utilizado (29). En este estudio se observó un aumento de la SLP (variable principal) en el grupo tivozanib respecto a sorafenib de 3,6 meses (12,7 tivozanib vs. 9,1 meses sorafenib;  $p = 0,037$ ) (29). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento (28,2 meses tivozanib vs. 30,8 meses sorafenib;  $p = 0,276$ ). Este resultado podría estar condicionado por el cruce de pacientes en el estudio de extensión. La toxicidad de tivozanib en primera línea fue la esperada para un inhibidor de VEGF. Los efectos adversos más frecuentes con tivozanib fueron hipertensión (que afecta a casi la mitad de los pacientes) y cambios en la voz, cansancio y diarrea (que afectan a casi una cuarta parte de los pacientes) (29). Fueron más frecuentes en el brazo de sorafenib respecto a tivozanib la encefalopatía no infecciosa/delirio incluyendo síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (1,2% vs. 0,8%), trastornos hepáticos (10,1% vs. 8,1%), insuficiencia cardíaca (1,6% vs. 1,5%) y eritrodisestesia palmoplantar (54,1% vs. 13,9%) (29).

Pazopanib es otro inhibidor de la angiogénesis por vía oral dirigido contra VEGFR, PDGFR y c-KIT. Su eficacia fue estudiada en un ensayo clínico de fase III aleatorizado 2:1 de pazopanib comparado con placebo en pacientes con CCR de células claras metastásico o localmente avanzado que no habían sido tratados previamente o que habían recibido una primera línea con citoquinas. El 97% eran pacientes de riesgo intermedio/bajo (MSKCC). En la subpoblación de pacientes sin tratamiento previo la SLP fue 11,1 meses con pazopanib vs. 2,8 meses con placebo (HR 0,40; IC95%: 0,27-0,60;  $p < 0,0001$ ) y la mediana de SG fue de 22,9 meses y 20,5 meses para los pacientes aleatorizados en el brazo de pazopanib y placebo respectivamente (HR 0,91; IC95%: 0,71-1,16;  $p = 0,224$ ). Los resultados de SG están sujetos a posibles sesgos ya que el 54% de los pacientes en el brazo placebo recibieron pazopanib en la fase de extensión del estudio tras progresión de la enfermedad. El 66% de los pacientes en el brazo del placebo recibieron tratamiento al finalizar el estudio en comparación con el 30% de los pacientes en el brazo de pazopanib (30). Las reacciones adversas más comunes ( $< 10\%$  de los pacientes) con pazopanib son la diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico (31).

El estudio fase III de no inferioridad COMPARZ, que comparó pazopanib con sunitinib en primera línea, mostró que pazopanib no



era inferior a sunitinib en cuanto a SLP y SG. La SLP fue de 8,4 meses con pazopanib (IC95%: 8,3-10,9) y de 9,5 meses con sunitinib (IC95%: 8,3-11,1), HR 1,05; IC95%: 0,90-1,22. La TRO fue mayor para pazopanib que para sunitinib (31% vs. 25%,  $p = 0,03$ ). La SG del grupo con pazopanib fue de 28,4 meses (IC95%: 26,2-35,6) y de 29,3 meses con sunitinib (IC95%: 25,3-32,5), HR 0,91; IC95%: 0,76-1,08,  $p = 0,28$ . El perfil de seguridad de pazopanib y sunitinib es diferente (30), así los pacientes tratados con pazopanib presentaron alteraciones de la función hepática, elevación de AST/ALT, decoloración del cabello e hipertensión de todos los grados, mientras que los pacientes tratados con sunitinib presentaron principalmente alteraciones hematológicas. En general, hubo menos episodios de reacciones adversas en el grupo de pazopanib, en concreto, el síndrome mano-pie, mielosupresión y estomatitis, mucositis y rash. El estudio COMPARZ demostró que pazopanib y sunitinib tienen una eficacia similar con diferente perfil de toxicidad.

Un metaanálisis en red de tratamientos antiangiogénicos en pacientes naïve y pretratados para la variable SLP no muestra diferencias entre tivozanib, pazopanib y sunitinib. Sorafenib presenta un resultado inferior a sunitinib y tivozanib (32).

Temsirolimus, es un inhibidor específico de la proteína mTOR serina/teonina kinasa, cuya eficacia en primera línea de CCRm se ha demostrado en pacientes con riesgo alto (33). El ensayo clínico 3066K1-304-WW en CCR fue un estudio de fase III, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado y abierto, en pacientes con CCR avanzado no tratados previamente y con 3 o más de 6 factores de riesgo pronósticos preseleccionados. Los pacientes se asignaron al azar (1:1:1) a recibir IFN- $\alpha$  solo ( $n=207$ ), temsirolimus solo (25 mg a la semana;  $n=209$ ) o la combinación de IFN- $\alpha$  y temsirolimus ( $n=210$ ). Temsirolimus 25 mg se asoció a una ventaja estadísticamente significativa frente al IFN- $\alpha$  en la variable principal de la SG en el segundo análisis intermedio preespecificado (HR 0,73;  $p = 0,0078$ ), con medianas de supervivencia de 10,9 y 7,3 meses, respectivamente. Temsirolimus también se asoció a ventajas estadísticamente significativas frente al IFN- $\alpha$  en las variables secundarias de SLP, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y tasa de beneficio clínico. La combinación de temsirolimus 15 mg e IFN- $\alpha$  no conllevó un aumento significativo de la SG en comparación con IFN- $\alpha$  solo (33). En los pacientes de menos de 65 años, la mediana de la SG fue de 12 meses (IC al 95%: 9,9-14,2), con un hazard ratio de 0,67 (IC al 95%: 0,52-0,87). En los pacientes con 65 o más años de edad, la mediana de la supervivencia global fue de 8,6 meses (IC al 95%: 6,4-11,5), con un hazard ratio de 1,15 (IC al 95%: 0,78-1,68). Las reacciones más graves observadas con temsirolimus en ensayos clínicos son reacciones de hipersensibilidad a la perfusión (incluyendo algunas reacciones potencialmente mortales y mortales poco comunes), hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumonitis intersticial, hiperlipemia, hemorragia intracraneal, fallo renal, perforación intestinal, complicación de la curación de heridas y embolismo pulmonar. Basándose en los resultados de los estudios fase III, los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles de padecer ciertas reacciones adversas, incluyendo edema facial, neumonía, derrame pleural, ansiedad, depresión, insomnio, disnea, leucopenia, linfopenia, mialgia, artralgia, ageusia, mareos, infección del tracto respiratorio superior, mucositis y rinitis (33).

La IL-2 en el CCR metastásico ha obtenido tasas de respuesta variables, entre el 7 y el 27%. El régimen óptimo de IL-2 no está claro, pero se han logrado respuestas completas a largo plazo (> 10 años) con bolos de IL-2 en dosis altas (34), pero, presenta una tasa de mortalidad del 4% que no justifica la escasa tasa de respuesta (35). La IL-2 como monoterapia podría tener utilidad en pacientes seleccionados (buen estado general, tipo células claras, solo con metástasis pulmonares) pero la mayoría de los pacientes no toleran las

dosis altas. Su elevada toxicidad y la aparición de tratamientos más efectivos, hace que prácticamente esté en desuso.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-A. En un ensayo clínico (BO17705) fase III aleatorizado y doble ciego ( $n=649$ ) en pacientes con CCR avanzado y/o metastásico, que comparaba bevacizumab + IFN- $\alpha$  con la monoterapia con IFN- $\alpha$ , la combinación aumentó significativamente la SLP (10,2 vs. 5,4 meses, HR 0,63; IC95%: [0,52-0,75],  $p < 0,0001$ ) y la TRO tumoral (31,4% vs. 12,8%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ) (36). Sin embargo, no aumentó significativamente la SG (objetivo principal; HR 0,91; IC95%: [0,76-1,10],  $p = 0,3360$ ). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN- $\alpha$ /placebo y 55% bevacizumab/IFN- $\alpha$ ) recibieron tras el ensayo, diferentes tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, que podrían tener impacto en los resultados de la SG (37).

Sunitinib, pazopanib y bevacizumab en combinación con IFN- $\alpha$  han desplazado a las citoquinas y al IFN- $\alpha$  como estándar de tratamiento en pacientes con CCR metastásico que no han recibido tratamiento previo. Con estos agentes, se consiguen medianas de SLP y SG de entre 9-11 y 26-32 meses respectivamente, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas en SG.

En pacientes con riesgo alto, temsirolimus ha obtenido medianas de SLP y SG en torno a 5,5 y 10,9 meses, respectivamente. De hecho, temsirolimus está indicado en el tratamiento de CCR avanzado en pacientes que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

No se dispone de comparaciones directas de cabozantinib con otras alternativas diferentes a sunitinib como pazopanib, tivozanib, temsirolimus, bevacizumab en combinación con interferón alfa o nivolumab en combinación con ipilimumab y la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta. Con los datos disponibles, cabozantinib se considera una alternativa terapéutica más en el tratamiento del carcinoma de células claras de riñón avanzado en primera línea en pacientes con riesgo intermedio/alto, si bien se debe tener en cuenta que los datos provienen de un estudio de fase II, con pequeño tamaño muestral y sin diferencias en SG. Por tanto, cabozantinib sería una alternativa en aquellos pacientes en los que por cualquier motivo o criterio no sean susceptibles de tratamiento con inmunoterapia (combinación nivolumab + ipilimumab) y una opción frente a las otras alternativas salvo en casos particulares en que por cuestiones de tolerabilidad individual o contraindicación de los otros fármacos, se prefiera el uso de otro agente específico.

## CONCLUSIÓN

Cabozantinib ha demostrado eficacia en términos de SLP, en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células claras de riñón avanzado sin tratamiento previo con riesgo intermedio/alto en un estudio fase II aleatorizado y abierto frente a sunitinib, con una diferencia de medianas entre 2,6 y 3,3 meses (HR 0,48), pero sin aumento significativo en SG (HR 0,80).

En el ensayo fase II, las reacciones adversas graves (grado 3-4) más frecuentes asociadas con cabozantinib fueron hipertensión, diarrea, síndrome de eritrodiseptesia palmoplantar y fatiga. En general, y aunque cabozantinib y sunitinib presentan un perfil de seguridad algo distinto, se puede considerar que no hay diferencias cuantitativas.

No se dispone de comparaciones directas de cabozantinib con otras alternativas aprobadas diferentes a sunitinib, como pazopanib, tivozanib, temsirolimus, bevacizumab en combinación con interferón alfa o nivolumab en combinación con ipilimumab y la heterogeneidad de los estudios dificulta la comparación indirecta.

En pacientes con riesgo bajo que no han recibido tratamiento previo cabozantinib no está indicado.

Con los datos disponibles (beneficio modesto en SLP y sin beneficio en SG en un ensayo de fase II abierto, con pequeño tamaño muestral), cabozantinib se considera una alternativa al resto de fármacos antiangiogénicos en pacientes con riesgo intermedio/alto que no han recibido tratamiento previo para el cáncer renal de células claras, avanzado o metastásico. En este escenario, la combinación de nivolumab con ipilimumab sería una opción más favorable en eficacia, si bien su toxicidad hace que el balance beneficio riesgo de la combinación debe ser revisado en cada paciente.

En pacientes con riesgo alto, se debe considerar antes el uso de la combinación de nivolumab con ipilimumab o de temsirolimus.

No se dispone de datos de eficacia y seguridad de cabozantinib en pacientes con ECOG >2, otros tipos de tumor distintos al cáncer de células claras o pacientes con metástasis cerebrales no controladas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Cabometyx® (cabozantinib) en la indicación de tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto.*

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadalam D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63: 1-30. Doi:10.3322/caac.21166. Epub 22013 Jan 21117.
2. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 651-665. Doi:610.1016/j.hoc.2011.1004.1002.
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176:2353-2358.
4. González del Alba Baamonde A. Cáncer Renal. Sociedad Española de Oncología Médica. Información disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tiposcancer/genitourinario/renal>.
5. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>. Disponible en: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>.
6. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Guía Clínica sobre el carcinoma renal. European Association of Urology. 2010. Información disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/02-GUIA-CLINICASOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>.
7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado de pronóstico intermedio y pobre. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_NIVOLUMAB\\_IPILIMUMAB.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_NIVOLUMAB_IPILIMUMAB.pdf).
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 1.2020. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
9. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009; 1;27(34):5794-9.
10. Hudes et al. NCCN Task Force Report: Optimizing Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma With Molecular Targeted Therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2011 February; 9(01):S1-29.
11. Lam JS, et al. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. World J Urol Berl. 2005;23(3):202-12.
12. Méndez-vidal MJ, Martínez Ortega E, Montesa Pino Á, Pérez Valderrama B, Viciano R. Management of adverse events of targeted therapies in normal and special patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev Dordr. 2012;31:S19-27.
13. Porta C, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. Cancer Med. Diciembre de 2014;3(6):1517-26.
14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(22):2271-81.
15. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
16. Ficha técnica de Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161136006/FT\\_116113606.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161136006/FT_116113606.html.pdf).
17. Informe público de evaluación (EPAR), variación 3 de Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0003-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
18. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017;35 (6):591-597.
19. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford BL, Michaelson MD, Hahn O, Walsh MK et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018;94:115-125.
20. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new Horizons. Br J Cancer. 2016;115:505-16.
21. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for



- metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018;94:115-25.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24.
23. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3791-9.
24. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3791-9.
25. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al.. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30:706-720.
26. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Montes SF-P, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology*. 2019;22:p11: S0302-2838(19)30152-6.
27. Informe público de evaluación (EPAR), variación de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
28. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf).
29. European Public Assessment Report de Fotivda® (tivozanib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fotivda-epar-public-assessment-report_en.pdf).
30. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib vs. sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31.
31. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628001/FT\\_10628001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10628001/FT_10628001.html.pdf).
32. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Briceño-Casado MDP, Sánchez-Hidalgo C, Alarcón de la Lastra-Romero C, Fénix-Caballero S, et al. Network meta-analysis of first-line antiangiogenic drugs in advanced renal cell carcinoma. *EJHP* 2019;26(Suppl1): A24.
33. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-81.
34. Mc Dermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 vs. subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:133-41.
35. Herrmann E, Bierer S, Wülfing C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010;28:303-9.
36. Ficha técnica de Avastin® (bevacizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04300001/FT\\_04300001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04300001/FT_04300001.pdf).
37. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28:2144-50.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

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

Con fecha 3 de noviembre de 2020 se ha realizado la siguiente corrección:

En la sección Consideraciones finales del GCPT, donde decía “La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Cabometyx® (cabozantinib) en la indicación de tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto y después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)”, debe decir:

“La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Cabometyx® (cabozantinib) en la indicación de tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o alto”.